



(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)



1-0025065

(51)⁷ C07D 471/04; C07D 487/04; A61K
31/4375; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2016-02361

(22) 20/11/2014

(86) PCT/IB2014/066202 20/11/2014

(87) WO2015/083028 11/06/2015

(30) 61/912,074 05/12/2013 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 26/09/2016 342A

(73) PFIZER INC. (US)

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

(72) BROWN, Matthew Frank (US); CASIMIRO-GARCIA, Agustin (MX); CHE, Ye (CN); COE, Jotham Wadsworth (US); FLANAGAN, Mark Edward (US); GILBERT, Adam Matthew (US); HAYWARD, Matthew Merrill (US); LANGILLE, Jonathan David (CA); MONTGOMERY, Justin Ian (US); TELLIEZ, Jean-Baptiste (US); THORARENSEN, Atli (US); UNWALLA, Rayomand Jal (US); TRUJILLO, John I. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYROLO[2,3-D]PYRIMIDINYL, PYROLO[2,3- B]PYRAZINYL VÀ PYROLO[2,3-D]PYRIDINYL ACRYLAMIT, CHẾ PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất pyrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrolo[2,3-b]pyrazinyl và pyrolo[2,3-d]pyridinyl acrylamit có dược tính và các chất tương tự của chúng. Các hợp chất này hữu dụng để ức chế Janus Kinaza (JAK). Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm, dược phẩm và thuốc thú y chứa các hợp chất này và phương pháp điều chế chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất acrylamit dị vòng, pyrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrolo[2,3-b]pyrazinyl và pyrolo[2,3-d]pyridinyl acrylamit có dược tính và các chất tương tự của chúng. Các hợp chất này hữu dụng để ức chế Janus Kinaza (JAK). Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm, dược phẩm chứa chúng và phương pháp điều chế các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

Do đó, các protein kinaza nổi lên như nhóm enzym quan trọng là mục tiêu của nhiều phương pháp can thiệp điều trị. Cụ thể, các họ JAK của protein tyrosin kinaza của tế bào (JAK1, JAK2, JAK3, và Tyk2) đóng vai trò trung tâm trong việc phát tín hiệu bằng xytokin (Kisseleva, et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka, et al. Genome Biology, 2004, 5, 253)). Khi liên kết với các thụ thể của chúng, các xytokin hoạt hóa JAK mà sau đó phosphoryl hóa thụ thể xytokin, nhờ đó tạo ra các vị trí neo đậu cho các phân tử phát tín hiệu, đặc biệt là các thành viên thuộc họ tải nạp tín hiệu và hoạt hóa phiên mã (signal transducer and activator of transcription - STAT) mà cuối cùng dẫn đến biểu hiện gen. Nhiều xytokin được biết là hoạt hóa họ JAK. Các xytokin này

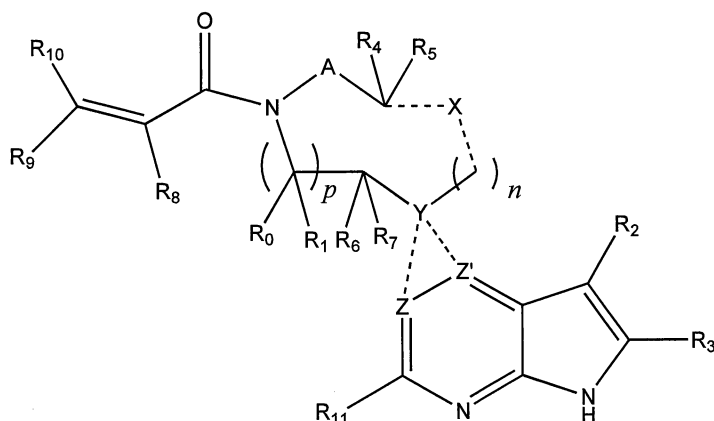
bao gồm, họ IFN (IFN-alpha, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), họ gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23, IL-27 và IL-35), họ chuỗi chung gamma (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21,), và họ IL-13, TLSP, IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), họ chuỗi đơn (EPO, GH, PRL, TPO), các tyrosin kinaza thụ thể (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), và các thụ thể kết hợp protein G (AT1).

Vẫn có nhu cầu về các hợp chất mới mà ức chế một cách hiệu quả và chọn lọc các enzym JAK cụ thể, và cụ thể là JAK3. JAK3 là thành viên thuộc họ protein kinaza Janus bao gồm JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2, và được biểu hiện theo nhiều mức trong tất cả các mô. Nhiều thụ thể xytokin phát tín hiệu thông qua cặp JAK kinaza theo các tổ hợp sau: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 hoặc JAK2/JAK2. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng JAK3 có liên quan đến sự phát triển, chức năng và sự cân bằng nội môi của hệ miễn dịch. Việc điều biến hoạt tính miễn dịch thông qua ức chế hoạt tính JAK3 kinaza có thể chứng tỏ là hữu dụng trong việc điều trị nhiều 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 ngăn ngừa sự tạo 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

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà ức chế một cách hiệu quả và chọn lọc các enzym JAK cụ thể.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10}

aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆ hoặc R₇, lần lượt cùng với R₄, R₅, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₄ hoặc R₅, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₈ và R₉ có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O hoặc N;

R₁₁ là hydro hoặc doteri;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ và R₁₅ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, alkylaryl, và (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là O hoặc N, trong đó nếu Y là O, *n* là 0;

một và chỉ một trong số các liên kết nét đứt với Z và Z' tạo thành liên kết đơn, liên kết kia không có mặt, và Z là C khi liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, và Z' là N hoặc CR₁₆; hoặc Z là CR₁₆ hoặc N khi liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, và Z' là C; trong đó R₁₆ là C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ 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, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, theo cách này, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc —(CR_eR_f)_s—, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, CF₃, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng,

bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, bằng cách này khi n là 0, và X là O, O được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt, và khi X là $-(CR_eR_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và n là 0, bằng cách đó khi Y là N, (i) nguyên tử N được thế bằng H, (ii) Z là C, Z' là C hoặc N, liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z' không có mặt, hoặc (iii) Z là C hoặc N, Z' là C, liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z không có mặt, trong đó Y là nguyên tử N có thể cùng với R₂ và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và,

n, p, q, r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và hợp chất nêu trên theo sáng chế.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm cơ, viêm mạch, pemphigut, bong nước dạng pemphigut, bệnh viêm ruột bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng, bệnh Celiac, viêm niêm mạc trực tràng, viêm dạ dày ruột ưa eosin, hoặc bệnh tăng sinh dưỡng bào, Bệnh Alzheimer, luput, viêm thận, luput ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, viêm da eczema, bệnh ngứa hoặc các tình trạng ngứa khác, bệnh bạch biến, bệnh rụng tóc, rối loạn tuyến giáp tự miễn, đa xơ cứng, rối loạn trầm cảm chính, dị ứng, hen, bệnh Sjogren, hội chứng Reiter, viêm đa cơ-viêm da cơ, xơ cứng toàn thân, viêm đa động mạch nút, hội chứng khô mắt, viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu do tán huyết tự miễn, viêm teo dạ dày tự miễn do thiếu máu ác tính, viêm não tủy tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, giảm tiểu cầu tự miễn, viêm mắt đồng cảm, bệnh nhược cơ, bệnh Graves, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan xâm lấn mạn tính, bệnh cầu thận màng, thải loại mảnh ghép cơ quan, bệnh ghép chống chủ, thải loại mảnh ghép tế bào và cơ quan như tủy xương, sụn, giác mạc, tim, đĩa đệm, tiểu đảo, thận, chi, gan, phổi, cơ, nguyên bào cơ, dây thần kinh, tuyến tụy, da, ruột non, hoặc khí quản, hoặc ghép dị loại, bao gồm hội chứng Cogan, viêm cột sống dính khớp, bệnh u hạt Wegener, bệnh rụng tóc tự miễn, bệnh tiểu đường typ I hoặc bệnh tiểu đường

khởi phát ở tuổi thiếu niên, và các biến chứng của bệnh tiểu đường, hoặc viêm tuyến giáp, rối loạn tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh đường hô hấp cấp, chứng suy mòn, bệnh ung thư, bao gồm ung thư ống tiêu hóa/dạ dày ruột, ung thư đại tràng, ung thư gan, ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và carxinom tế bào vảy, ung thư vú và tuyến vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành giống tế bào B hoạt hóa, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, u hắc tố bao gồm u hắc tố ở miệng và di căn, Sarcom Kaposi, sốc nhiễm khuẩn, loạn năng tim phổi, bệnh bạch cầu tủy cấp, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tế bào T, đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh thận tiểu đường tăng sinh, hoặc các rối loạn có liên quan đến tạo mạch bao gồm các khối u rắn, ung thư tuyến tụy, u não, u thần kinh đệm bao gồm u tế bào hình sao, u thần kinh đệm ít nhánh, và u nguyên bào thần kinh đệm, chấn thương hệ thần kinh trung ương (CNS) cấp bao gồm chấn thương não, viêm não, đột quy, và chấn thương tủy sống, động kinh, co giật, viêm thần kinh mạn tính có liên quan đến thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ, Bệnh Huntington, thiếu máu não, bệnh lú lẫn tiền đình thái dương, và với các rối loạn tâm thần kinh bao gồm tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm kháng điều trị, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, lo âu, và bệnh não do tự kháng thể, các bệnh về mắt, các rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm các bệnh tự miễn ở mắt, viêm kết giác mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào bao gồm viêm màng bồ đào có liên quan đến bệnh Behcet và viêm màng bồ đào do thủy tinh thể, viêm giác mạc, viêm giác mạc do herpes, viêm giác mạc thể nón, loạn dưỡng nội mô giác mạc, sẹo đục giác mạc, premphigut nhãn cầu, loét Mooren, viêm củng mạc, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, viêm kết giác mạc khô (khô mắt), mụn rộp giác mạc, viêm móng mắt thể mi, bệnh sarcoid, bệnh mắt do nội tiết, viêm mắt đồng cảm, viêm kết mạc dị ứng, và tân sinh mạch nhãn cầu, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó được đề cập trong bản mô tả; và

phương pháp điều trị tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bao gồm viêm da cơ địa, eczema, bệnh vảy nến, xơ cứng bì, bệnh luput, bệnh ngứa, các tình trạng ngứa khác, các phản ứng dị ứng bao gồm viêm da dị ứng ở động vật có vú, các bệnh dị ứng ở ngựa bao gồm tăng mẫn cảm với vết cắn, eczema mùa hè, bệnh viêm da tái phát theo

mùa (sweet itch) ở ngựa, bệnh thờ gấp, bệnh viêm khí quản, bệnh tắc nghẽn khí quản hồi quy, tăng phản ứng khí quản, 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 theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất nêu trên mà sẽ được mô tả chi tiết sau đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn nữa thông qua phần mô tả sau đây chỉ với mục đích minh họa cho sáng chế. Sáng chế đề xuất nhóm hợp chất pyrolo[2,3-d]pyrimidinyl và pyrolo[2,3-d]pyridinyl acrylamit và các chất tương tự của chúng. Cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất bao gồm pyrolo[2,3-d]pyrimidinyl và pyrolo[2,3-d]pyridinyl acrylamit hữu dụng làm chất ức chế JAK, và đặc biệt là JAK3. Các khía cạnh khác nữa của sáng chế sẽ được hiểu rõ thông qua các nội dung mô tả và ví dụ sau.

Thuật ngữ “alkyl”, đứng một mình hoặc kết hợp, nghĩa là nhóm hydrocarbon no, mạch hở có công thức C_nH_{2n+1} mà có thể là thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về các nhóm như vậy bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl và hexyl. Trừ khi được chỉ định khác đi, nhóm alkyl bao gồm từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Số nguyên tử cacbon của alkyl và nhiều gốc chứa hydrocarbon khác được chỉ ra bằng tiền tố chỉ rõ số giới hạn dưới và giới hạn trên của nguyên tử cacbon trong gốc này, tức là, tiền tố C_i-C_j chỉ ra rằng gốc này có từ số nguyên “i” đến số nguyên “j” nguyên tử cacbon, bao gồm cả hai giá trị này. Do đó, ví dụ, C_1-C_6 alkyl chỉ alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, bao gồm cả hai số này.

Thuật ngữ “hydroxy,” như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là gốc OH. Thuật ngữ “dị vòng” chỉ dị vòng no hoặc no một phần (tức là không thơm) mà có thể được gắn thông qua nguyên tử nitơ của vòng (khi dị vòng được gắn với nguyên tử cacbon) hoặc nguyên tử cacbon của vòng (trong mọi trường hợp). Tương tự, khi được thể, phần tử thể có thể nằm trên nguyên tử nitơ của vòng (nếu phần tử thể được kết nối thông qua nguyên tử cacbon) hoặc nguyên tử cacbon của vòng (trong mọi trường hợp). Các ví dụ cụ thể bao gồm oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl,

pyrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, piperazinyl, azepanyl, oxepanyl, oxazepanyl và diazepinyl.

Thuật ngữ “aryl” chỉ hydrocarbon thơm, một vòng hoặc hai vòng mà có thể được gắn vào thông qua nguyên tử cacbon của vòng. Tương tự, khi được thế, phần tử thế có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng. Các ví dụ cụ thể bao gồm phenyl, toluyl, xylyl, trimetylphenyl, và naphtyl. Ví dụ về các phần tử thế aryl bao gồm alkyl, hydroxyl, halo, nitril, alkoxy, triflometyl, carboxamido, SO₂Me, benzyl, và benzyl được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ dị vòng thơm mà có thể được gắn vào thông qua nguyên tử cacbon của vòng (trong mọi trường hợp) hoặc nguyên tử nitơ của vòng với hóa trị thích hợp (khi dị vòng được gắn với nguyên tử cacbon). Tương tự, khi được thế, phần tử thế có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng (trong mọi trường hợp) hoặc nguyên tử nitơ của vòng với hóa trị thích hợp (nếu phần tử thế được kết nối thông qua nguyên tử cacbon). Các ví dụ cụ thể bao gồm thienyl, furanyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl. Thuật ngữ “xycloalkyl” nghĩa là nhóm hydrocarbon no, một vòng có công thức C_nH_{2n-1}. Ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Trừ khi được chỉ định khác đi, nhóm xycloalkyl bao gồm từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

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

Thuật ngữ “động vật có vú” chỉ người, vật nuôi hoặc động vật đồng hành.

Thuật ngữ “động vật đồng hành” hoặc “các động vật đồng hành” chỉ động vật được nuôi làm thú nuôi hoặc động vật trong nhà. Ví dụ về động vật đồng hành bao gồm chó, mèo, và động vật gặm nhấm bao gồm chuột đồng, chuột lang, chuột nhảy và tương tự, thỏ, chồn sương và chim.

Thuật ngữ “vật nuôi” chỉ các động vật được nuôi hoặc phát triển trong nông nghiệp để tạo ra sản phẩm như thực phẩm hoặc sợi, hoặc lấy sức lao động. Theo một số phương án, vật nuôi thích hợp để tiêu thụ bởi động vật có vú, ví dụ người. Ví dụ về vật nuôi bao gồm gia súc, dê, ngựa, lợn, cừu, bao gồm cừu non, và thỏ, cũng như chim, như gà, vịt và gà tây.

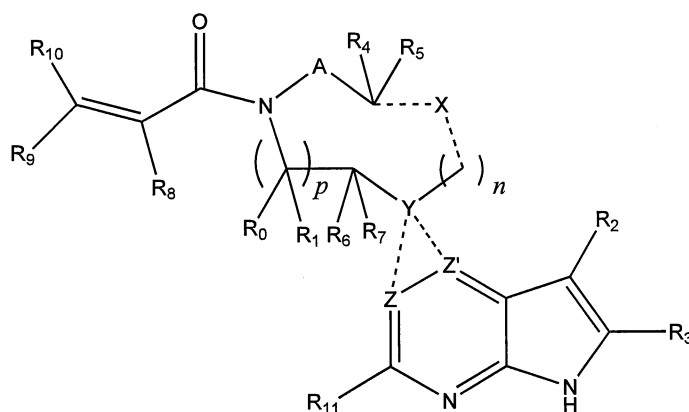
Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” nghĩa là làm thuyên giảm các triệu chứng có liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc ngừng tiến triển hoặc làm giảm các triệu chứng này. Tùy thuộc vào bệnh và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân, thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả có thể bao gồm một hoặc nhiều điều trị bệnh, làm thuyên giảm và điều trị dự phòng. Việc điều trị cũng có thể bao gồm cho sử dụng được phẩm theo sáng chế kết hợp với các liệu pháp khác.

Thuật ngữ “hữu hiệu điều trị” cho thấy khả năng của tác nhân trong ngăn ngừa, hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng của rối loạn, trong khi tránh được các tác dụng phụ bất lợi thường liên quan đến các liệu pháp khác. Cụm từ “hữu hiệu điều trị” cũng cần được hiểu là tương đương với cụm từ “hữu hiệu để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm thuyên giảm”, và đều được dự định để định tính lượng từng tác nhân để sử dụng trong liệu pháp kết hợp mà sẽ đạt được mục đích cải thiện mức độ nghiêm trọng của bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hoặc đau và viêm và tần suất mắc phải khi điều trị bằng từng tác nhân, trong khi tránh được các tác dụng phụ bất lợi thường liên quan đến các liệu pháp khác.

“Dược dụng” nghĩa là thích hợp để sử dụng ở động vật có vú, động vật đồng hành hoặc vật nuôi.

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

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới là các chất ức chế JAK3 chọn lọc hữu dụng để điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý có liên quan đến sự loạn điều hòa JAK3. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa các chất điều biến JAK3 này. Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl đã nêu tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10}

aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆ hoặc R₇, lần lượt cùng với R₄, R₅, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₄ hoặc R₅, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₈ và R₉ có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O hoặc N;

R₁₁ là hydro hoặc doteri;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ và R₁₅ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, alkylaryl, và (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

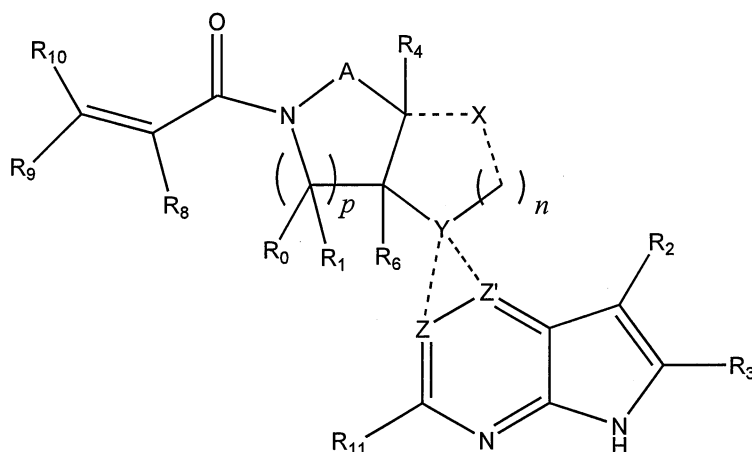
Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, *n* là 0;

một và chỉ một trong số các liên kết nét đứt với Z và Z' tạo thành liên kết đơn, liên kết còn lại không có mặt, và Z là C khi liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, và Z' là N hoặc CR₁₆; hoặc, Z là CR₁₆ hoặc N khi liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, và Z' là C; trong đó R₁₆ là C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ 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, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc —(CR_eR_f)_s—, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, CF₃, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các

vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi *n* là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và —(CH₂)_{*n*}— không có mặt, và khi X là —(CR_eR_f)_{*s*}—, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và *n* là 0, trong đó khi Y là N, (i) nguyên tử N này được thế bằng H, (ii) Z là C, Z' là C hoặc N, liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z' không có mặt, hoặc (iii) Z là C hoặc N, Z' là C, liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z không có mặt, trong đó Y này là nguyên tử N có thể cùng với R₂ và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và, *n*, *p*, *q*, *r* và *s* độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ 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 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl,

amino, carboxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonylamino, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocarbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆, lần lượt cùng với R₄, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác,

R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc doteri;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, n là 0;

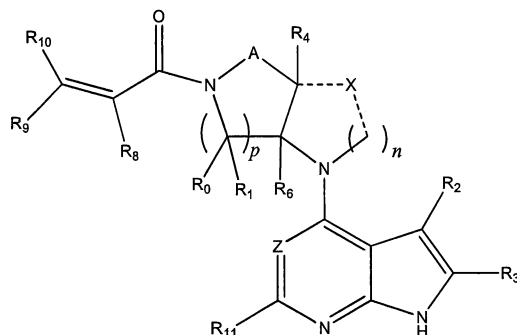
một và chỉ một trong số các liên kết nét đứt với Z và Z' tạo thành liên kết đơn, liên kết còn lại không có mặt, và Z là C khi liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, và Z' là N hoặc CR_{16} ; hoặc, Z là CR_{16} hoặc N khi liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, và Z' là C; trong đó R_{16} là C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino, CF_3 , C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi n là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt, và khi X là $-(CR_eR_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và n là 0, trong đó khi Y là N, (i) nguyên tử N này được thế bằng H, (ii) Z là C, Z' là C hoặc N, liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z' không có mặt, hoặc (iii) Z là C hoặc N, Z' là C, liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z không có mặt, trong đó Y này là nguyên tử N có thể

cùng với R_2 và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; và,

n, p, q, r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, - SOR_{12} , - SO_2R_{12} , - $NR_{13}SO_2R_{12}$, - $SO_2NR_{13}R_{14}$, và - $NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5

và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆, lần lượt cùng với R₄, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₄, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₈ và R₉ có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R₁₁ là hydro hoặc dơteri;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ và R₁₅ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, alkylaryl, và (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

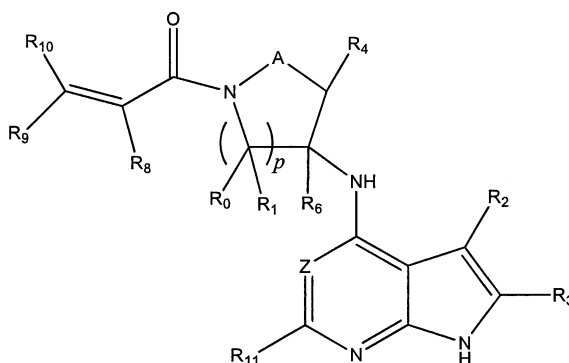
Z là CR₁₆ hoặc N, trong đó R₁₆ là C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng

hoặc mạch nhánh) dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, CF₃, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi *n* là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và *n* là 0, trong đó (i) nguyên tử N liền kề được thế bằng H, hoặc (ii) nguyên tử N này có thể cùng với R₂ và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và,

n, *p*, *q*, *r* và *s* độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ 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 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocacbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocacbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_q-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, trong đó R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm

halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

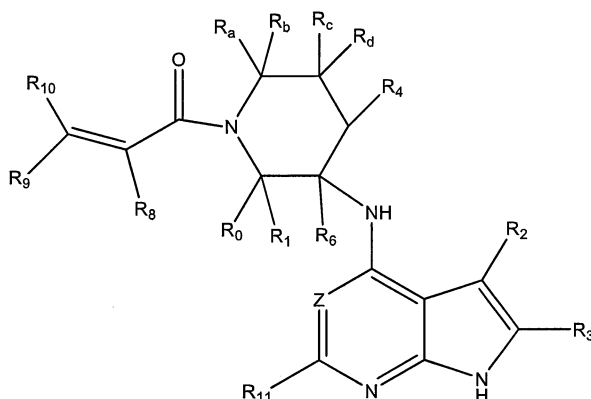
Z là CR_{16} hoặc N, trong đó R_{16} là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, hoặc ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_{11} là hydro hoặc doteri;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, alkylaryl, và (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; và,

p , q , và r độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroar-

yl)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 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonylamino, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocarbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó al-

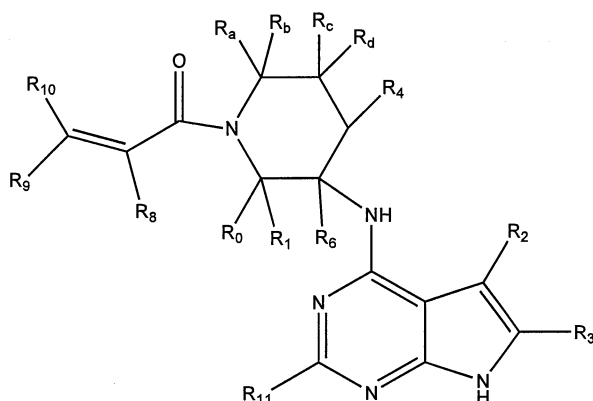
kyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

Z là CR_{16} hoặc N, trong đó R_{16} là $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, hoặc ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_{11} là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, alkylaryl, và (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroar-

yl)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 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocarbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonylamino, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocarbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

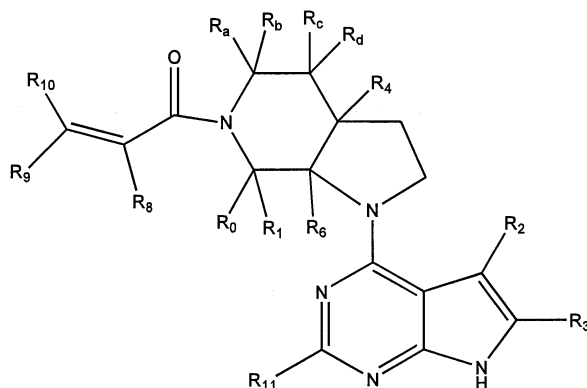
R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó al-

kyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, alkylaryl, và (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocacbonyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, và -

$\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

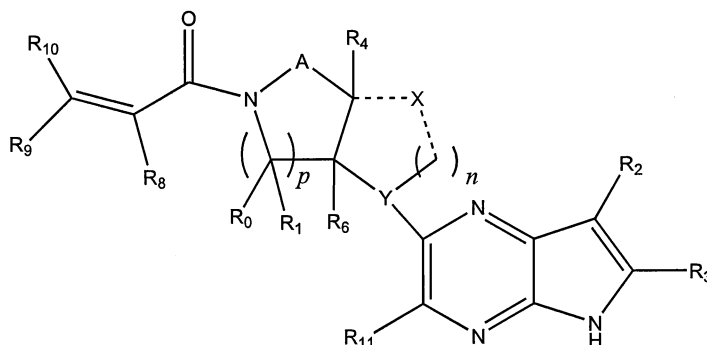
R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, và ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, và ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5

và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆, lần lượt cùng với R₄, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác,

R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N; và,

R_{11} là hydro hoặc doteri;

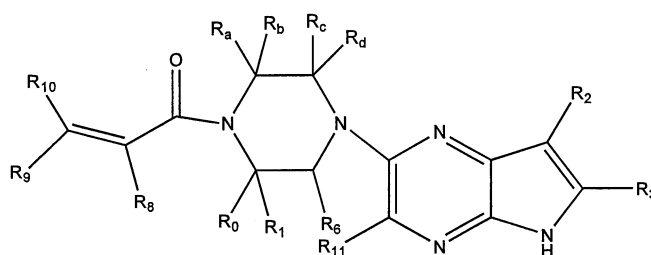
Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, n là 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino, CF_3 , C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi n là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt, và khi X là $-(CR_eR_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và n là 0, trong đó khi Y là N, (i) nguyên tử N này được thế bằng H, hoặc (ii) nguyên tử N này có thể cùng với R_2 và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; và,

n , p , q , r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroar-

yl)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 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocacbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocacbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C₃-C₆ xycloalkyl;

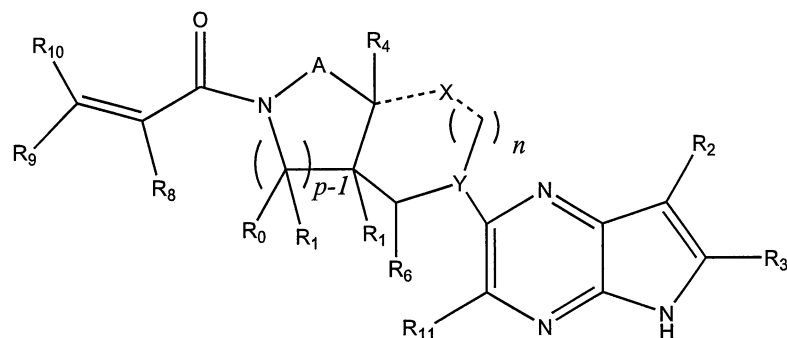
R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

R₀, R₁, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₄, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₈ và R₉ có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R₁₁ là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5

và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R_a, R_b, R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₀, R₁, R₄, R₆, R₈, R₉ và R₁₀ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆, lần lượt cùng với R₄, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác,

R₄, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₈ và R₉ có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N; và,

R₁₁ là hydro hoặc dơteri;

Y là O hoặc N, trng đó khi Y là O, *n* là 0;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ và R₁₅ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, alkylaryl, và (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, dơteri, halo, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, CF₃, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi *n* là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt, và khi X là $-(CR_eR_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và *n* là 0, trong đó khi Y là N, hoặc (i) nguyên tử N này được thế bằng H, hoặc (ii) nguyên tử N này có thể cùng với R₂ và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và,

n, *p*, *q*, *r* và *s* độc lập là 0, 1 hoặc 2.

Cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

2-(1-acryloylpiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

N-isopropyl-2-(3-(N-metylacrylamido)azetidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-(1-acryloylpyrolidin-3-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((1R,3R)-3-acrylamidoxyclobutylamino)-N-isopropyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; và,

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; hoặc muối được dựng của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất khác được chọn từ nhóm gồm:

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

(R)-1-(3-(5-clo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

(R)-1-(3-(5-(2-metoxymethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-(5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

1-((3R,4S)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3S,4R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-ethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)prop-2-en-1-on;

(R)-1-(3-(3-clo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2R,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,5R)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-1-(3-(5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((2S,5R)-5-(5-(2-methoxyethyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-1-(3-(5-ethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-1-(3-(5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril; và,
 (3R,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril;
 hoặc muối được dụng của chúng.

Cụ thể, sáng chế đề xuất 2-(1-acryloylpiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó; N-isopropyl-2-(3-(N-methylacrylamido)azetidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó; 2-((3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó; (S)-2-(1-acryloylpyrrolidin-3-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó; (S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó; 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)prop-2-en-1-on; hoặc muối được dụng của nó; 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-

on, hoặc muối được dụng của nó; 1-((3R,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, hoặc muối được dụng của nó; 1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on; hoặc muối được dụng của nó; (R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril; hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm cơ, viêm mạch, pemphigut, bong nước dạng pemphigut, bệnh viêm ruột bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng, bệnh Celiac, viêm niêm mạc trực tràng, viêm dạ dày ruột ưa eosin, hoặc bệnh tăng sinh dưỡng bào, bệnh Alzheimer, luput, viêm thận, luput ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, viêm da eczema, bệnh ngứa hoặc các ỉnh trạng ngứa khác, bệnh bạch biến, bệnh rụng tóc, rối loạn tuyến giáp tự miễn, đa xơ cứng, rối loạn trầm cảm chính, dị ứng, hen, bệnh Sjogren, hội chứng Reiter, viêm đa cơ-viêm da cơ, xơ cứng toàn thân, viêm đa động mạch nút, hội chứng khô mắt, viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu do tán huyết tự miễn, viêm teo dạ dày tự miễn do thiếu máu ác tính, viêm não tủy tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, giảm tiểu cầu tự miễn, viêm mắt đồng cảm, bệnh nhược cơ, bệnh Graves, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan xâm lấn mạn tính, bệnh cầu thận màng, thải loại mảnh ghép cơ quan, bệnh ghép chống chủ, thải loại mảnh ghép tế bào và cơ quan như tủy xương, sụn, giác mạc, tim, đĩa đệm, tiểu đảo, thận, chi, gan, phổi, cơ, nguyên bào cơ, dây thần kinh, tuyến tụy, da, ruột non, hoặc khí quản, hoặc ghép dị loại, bao gồm hội chứng Cogan, viêm cột sống dính khớp, bệnh u hạt Wegener, tự miễn bệnh rụng tóc, bệnh tiểu đường typ I hoặc bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi thiếu niên, và các biến chứng bệnh tiểu đường, hoặc viêm tuyến giáp, rối loạn tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh đường hô hấp cấp, chứng suy mòn, ung thư, bao gồm ung thư ống tiêu hóa/dạ dày ruột, ung thư đại tràng, ung thư gan, ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và carxinom tế bào vảy, ung thư vú và tuyến vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành giống tế bào B hoạt hóa, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, u hắc tố bao gồm u hắc tố ở miệng và di căn, sarcom Kaposi, sốt nhiễm khuẩn, loạn năng tim phổi,

bệnh bạch cầu tủy cấp, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tế bào T, đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh thận tiểu đường tăng sinh, hoặc các rối loạn có liên quan đến tạo mạch bao gồm các khối u rắn, ung thư tuyến tụy, u não, u thần kinh đệm bao gồm u tế bào hình sao, u thần kinh đệm ít nhánh, và u nguyên bào thần kinh đệm, chấn thương hệ thần kinh trung ương (CNS) cấp bao gồm chấn thương não, viêm não, đột quỵ, và chấn thương tủy sống, động kinh, co giật, viêm thần kinh mạn tính có liên quan đến thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Huntington, thiếu máu não, bệnh lú lẫn tiền đình thái dương, và với các rối loạn tâm thần kinh bao gồm tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm kháng điều trị, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, lo âu, và bệnh não do tự kháng thể, Các bệnh về mắt, các rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm các bệnh tự miễn ở mắt, viêm kết giác mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào bao gồm viêm màng bồ đào có liên quan đến bệnh Behcet và viêm màng bồ đào do thủy tinh thể, viêm giác mạc, viêm giác mạc do herpes, viêm giác mạc thể nón, loạn dưỡng nội mô giác mạc, sẹo đục giác mạc, pemphigut nhãn cầu, loét Mooren, viêm củng mạc, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, viêm kết giác mạc khô (khô mắt), mụn rộp giác mạc, viêm móng mắt thể mi, bệnh sarcoid, bệnh mắt do nội tiết, viêm mắt đồng cảm, viêm kết mạc dị ứng, và tân sinh mạch nhãn cầu, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa hợp chất được đề cập trong bản mô tả trên đây.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nêu trên, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

2-(1-acryloylpiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

N-isopropyl-2-(3-(N-methylacrylamido)azetidin-1-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-(1-acryloylpyrrolidin-3-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((1R,3R)-3-acrylamidoxyclobutylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

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

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-floppiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,4S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3S,4R)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-floppiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-ethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)prop-2-en-1-on;

(R)-1-(3-(3-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

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

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

1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

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

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

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

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril; và,

(3R,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril; hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm ruột bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm ruột, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

2-(1-acryloylpiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

N-isopropyl-2-(3-(N-methylacrylamido)azetidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-(1-acryloylpyrolidin-3-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrolidin-2-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((1R,3R)-3-acrylamidoxyclobutylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrolidin-3-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

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

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-fluoropiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,4S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3S,4R)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-fluoropiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-ethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

(R)-1-(3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)prop-2-en-1-on;

(R)-1-(3-(3-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

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

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

1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

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

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

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

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril; và,

(3R,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril; hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến sự loạn điều hòa JAK, và cụ thể là JAK3, ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này là từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 100 mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án nhất định khác, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này là từ 0,1 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày. Khi thực hiện phương pháp, tốt hơn nếu hợp chất được chọn từ các hợp chất được nêu trên đây.

Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này là từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 100 mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án nhất định khác, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này trong đó lượng hữu hiệu điều trị là từ 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 đồng hành, chó, và vật nuôi. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng theo phương pháp này qua đường uống, ngoài đường tiêu hóa, hoặc cục bộ.

Các hợp chất mà có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết các nguyên tử của chúng hoặc về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "đồng phân". Các chất đồng phân mà khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian gọi là "chất đồng phân lập thể". Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy được rằng hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang đối xứng *cis*- và *trans*-.

Trong phạm vi của các hợp chất được mô tả bao gồm tất cả các chất đồng phân (ví dụ, *cis*-, *trans*-, hoặc chất đồng phân không đối quang) của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả một mình 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), chất đồng phân hổ biến, và hỗn hợp của chúng, thuộc phạm vi của các hợp chất được mô tả. Các 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 phương pháp tách thích hợp đã biết. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, chẳng hạn, có thể được tách thành các chất đồng phân không

đối quang riêng rẽ của chúng bằng cách kết tinh phân đoạn, sắc ký, phân bố trong dung môi, và các quy trình tương tự. Có thể thực hiện việc tách ở mức của một trong số các hợp chất ban đầu hoặc trong bản thân hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách thông qua việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang, ví dụ bằng cách tạo muối với axit bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, hoặc bằng cách sắc ký, ví dụ bằng HPLC, sử dụng các chất sắc ký với phối tử bất đối.

Trong việc sử dụng để điều trị các rối loạn ở động vật có vú, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất này có thể được sử dụng đường uống, ngoài đường tiêu hóa, cục bộ, đường trực tràng, qua niêm mạc, hoặc trong ruột. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm không trực tiếp để tạo ra tác dụng hệ thống hoặc tiêm trực tiếp vào vùng bị bệnh. Sử dụng cục bộ bao gồm điều trị da hoặc cơ quan dễ tiếp cận bằng cách dùng khu trú, ví dụ, mắt hoặc tai. Sử dụng cục bộ cũng bao gồm phân phối qua da để tạo ra tác dụng hệ thống. Sử dụng đường trực tràng bao gồm dạng thuốc đạn. Đường dùng được ưu tiên là đường uống và ngoài đường tiêu hóa.

Muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối cộng axit và muối bazơ của chúng. Các muối cộng axit thích hợp được điều chế từ các axit mà tạo muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, succinat, tannat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofloat.

Các muối bazơ thích hợp được điều chế từ các bazơ mà tạo muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olatin, kali, natri, tromethamin và kẽm.

Các muối hemi của axit và bazơ cũng có thể được điều chế, ví dụ, các muối hemisulphat và hemicanxi. Để xem đánh giá về các muối thích hợp, xem tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế, lần lượt bằng một hoặc nhiều phương pháp trong số ba phương pháp: (i) bằng cách cho

hợp chất phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn; (ii) bằng cách loại nhóm bảo vệ không bền với axit hoặc bazơ khỏi tiền chất thích hợp của hợp chất theo sáng chế, hoặc bằng cách mở vòng tiền chất vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc (iii) bằng cách chuyển một muối của hợp chất theo sáng chế, thành muối khác bằng phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp. Cả ba phản ứng thường được thực hiện trong dung dịch. Muối thu được có thể được kết tủa và thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối thu được có thể thay đổi từ hoàn toàn ion hóa đến hầu như không ion hóa.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, *ví dụ*, bằng quy trình trộn, hòa tan, nghiền mịn, tạo viên trứng, tán mịn, tạo nhũ dịch, bao nang, bẫy thuốc, đông khô hoặc sấy phun truyền thống.

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, mà tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm, mà có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược. Dạng bào chế thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn. Tá dược và chất mang dược dụng thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và do đó thuộc sáng chế. Các tá dược và chất mang dược mô tả, ví dụ, trong tài liệu "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Các dạng bào chế theo sáng chế có thể được thiết kế để hoạt động trong thời gian ngắn, giải phóng nhanh, hoạt động trong thời gian dài, và giải phóng chậm. Do đó, Các dược phẩm cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoặc để giải phóng chậm.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm các dược phẩm trong đó thành phần hoạt tính có mặt với lượng đủ để đạt được mục đích đã định, *tức là*, kiểm soát hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hữu hiệu để ngăn ngừa, làm thuyên giảm hoặc cải thiện các triệu chứng/dấu hiệu của bệnh hoặc kéo dài sự sống cho đối tượng được điều trị.

Lượng thành phần hoạt tính, tức 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 tùy 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 nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình

về lĩnh vực này. Nói chung, lượng thành phần hoạt tính sẽ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 99% trong lượng dược phẩm.

Nói chung, lượng hữu hiệu điều trị của liều lượng thành phần hoạt tính sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,3 đến 3 mg/kg thể trọng/ngày, thậm chí tốt hơn nữa là từ khoảng 0,3 đến 1,5 mg/kg thể trọng/ngày. Cần hiểu rằng liều lượng có thể thay đổi tùy thuộc vào yêu cầu của từng đối tượng và mức độ nghiêm trọng 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 liều phân nhỏ được sử dụng trong các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ, hai, ba, bốn hoặc nhiều phân liều một ngày. Bản thân phân liều có thể được phân chia tiếp, ví dụ, thành một số lần sử dụng phân bố lỏng lẻo rời rạc; như liều xông nhiều lần từ khí cụ bơm hoặc bằng cách sử dụng nhiều lần nhỏ giọt vào mắt.

Tương tự, cần hiểu rằng liều ban đầu được sử dụng có thể tăng quá mức trên để nhanh chóng đạt được nồng độ mong muốn trong huyết tương. Mặt khác, liều ban đầu có thể nhỏ hơn mức tối ưu và liều hằng ngày có thể được tăng dần trong suốt khóa điều trị phụ thuộc vào tình huống cụ thể. Nếu muốn, liều hằng ngày cũng có thể được phân chia thành nhiều liều để sử dụng, ví dụ, hai đến bốn lần một ngày.

Có nhu cầu lớn về độ an toàn và tác nhân hiệu nghiệm để kiểm soát các rối loạn có liên quan đến JAK, như viêm da cơ địa, cả ở người và động vật. Thị trường điều trị viêm da cơ địa ở động vật hiện chiếm ưu thế là các corticosteroid, mà gây ra đau đớn và các tác dụng phụ không mong muốn ở động vật, đặc biệt là ở động vật đồng hành như chó. APOQUEL™ là chất ức chế pan-JAK gần đây được chấp thuận để điều trị viêm da cơ địa ở chó. Các chất kháng histamin cũng được sử dụng, nhưng kém hiệu quả. Dạng bào chế dành cho chó chứa cyclosporin (ATOPICA™) gần đây được tiếp thị để điều trị viêm da cơ địa, nhưng đắt và tạo ra hiệu quả chậm. Ngoài ra, có vấn đề về dung nạp ATOPICA™ trong dạ dày ruột (GI). Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế JAK với hiệu lực chọn lọc chống lại JAK3. Các hợp chất này được trông đợi là thay thế cho việc sử dụng steroid và giải quyết được tình trạng ngứa và viêm mạn tính dai dẳng ở bệnh viêm da cơ địa hoặc tiến triển chậm sau khi loại bỏ dị nguyên hoặc tác nhân gây bệnh, như bọ chét ở bệnh viêm da dị ứng do bọ chét.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng được dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác mà điều biến hệ miễn dịch của động vật có vú hoặc với tác nhân kháng viêm. Các tác nhân này có thể bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở cyclosporin A (ví dụ, Sandimmune™ hoặc Neoral™, rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomid, deoxyspergualin, mycophenolat (ví dụ, Cellcept™, azathioprin (ví dụ, Imuran™), daclizumab (ví dụ, Zenapax™), OKT3 (ví dụ, Orthocolone™), AtGam™, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, và các steroid kháng viêm (ví dụ, prednisolon hoặc dexamethason), IFN-beta, teriflunomid, Laquinimod, glatiramer acetat, dimethyl fumarat, rituximab, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantron. Sulfasalazin (Azulfidin), Mesalamin (Apriso, Asacol, Lialda, các chất khác), balsalazid (Colazal) và olsalazin (Dipentum), và mercaptopurin (Purionethol), các chất kháng sinh (các thuốc kháng vi khuẩn mycobacteria, ví dụ, Metronidazol, ciprofloxacin), Ustekinumab và vedolizumab. Các tác nhân này có thể được sử dụng trong cùng dạng liều hoặc các dạng liều riêng rẽ, qua cùng đường dùng hoặc các đường dùng khác nhau, và trên cùng phác đồ sử dụng hoặc các phác đồ khác nhau theo phương pháp thực hành được chuẩn mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn có liên quan đến JAK ở đối tượng, như người hoặc động vật có vú không phải người, bao gồm cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả. Các đối tượng thích hợp có thể được điều trị bao gồm động vật nuôi hoặc hoang dã, động vật đồng hành, như chó, mèo, ngựa và tương tự; vật nuôi bao gồm, bò và các động vật nhai lại khác, lợn, gia cầm, thỏ và tương tự; động vật linh trưởng, ví dụ khỉ, như khỉ rhesus và khỉ cynomolgus (còn gọi là khỉ ăn cua hoặc khỉ đuôi dài), khỉ đuôi sóc, khỉ tamarin, khỉ chimpanzee, khỉ macaque và tương tự; và động vật gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt, chuột nhảy, chuột lang và tương tự. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng ở dạng được dùng, tùy ý trong chất mang được dùng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế chọn lọc enzy JAK3, bao gồm việc cho enzym JAK tiếp xúc với lượng không đủ điều trị hoặc lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều hợp chất được đề cập trong bản mô tả. Các phương pháp này có thể thực hiện *in vivo* hoặc *in vitro*. Tiếp xúc *in vitro* có thể bao gồm thử nghiệm sàng lọc

để xác định hiệu lực của một hoặc nhiều hợp chất chống lại enzym đã chọn ở nhiều lượng hoặc nồng độ khác nhau. Tiếp xúc *in vivo* với lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có thể bao gồm việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được mô tả hoặc phòng ngừa thái loại mảnh ghép cơ quan ở động vật mà xảy ra việc tiếp xúc. Tác dụng của một hoặc nhiều hợp chất lên enzym JAK và/hoặc động vật chủ cũng có thể được xác định hoặc đo. Phương pháp xác định hoạt tính JAK bao gồm các phương pháp được mô tả trong các ví dụ 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 các nội dung mô tả bằng lời sau đây cung cấp chi tiết chung về việc điều chế các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng các nhóm chức nhạy cảm (PG) có thể cần được bảo vệ và loại nhóm bảo vệ trong quá trình tổng hợp 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, ví dụ, trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* của T. W. Greene và P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), và các tài liệu tham khảo trong đó.

Một số phương pháp để điều chế các hợp chất này đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và đã được mô tả trong sách như *Advanced Organic Chemistry* của J. March, John Wiley & Sons (1985). Cần lưu ý rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể thu được bằng cách thay đổi nhóm chức ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp. Các phép thay đổi nhóm chức như vậy 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 cơ magie để tạo ra rượu bậc hai, oxy hóa lại thành keton và, cuối cùng là bổ sung chất phản ứng cơ magie để tạo ra rượu bậc ba. Các hợp chất trung gian và các hợp chất được gọi tên bằng cách sử dụng cấu trúc ChemDraw11 (CambridgeSoft™) để chuyển tên hoặc phần mềm ACD Labs Name Software v12. Việc thêm từ bỏ nghĩa rac- (hoặc raxemic) cho thấy nguyên liệu là raxemic. Khi rac- (hoặc raxemic) đi kèm với chỉ thị R,S thì có nghĩa để chỉ hóa học lập thể tương đối, tuy nhiên khi không có rac- (hoặc raxemic), hóa học lập thể tuyệt đối của các hợp chất là đã biết. Trong một số trường hợp, rac- (hoặc raxemic) chỉ hóa học lập thể của phần hợp chất, trong khi đó R,S chỉ hóa học lập thể tuyệt đối của phần còn lại. Đối với các

trường hợp mà raxemat được tách thành các chất đồng phân đối ảnh cấu thành của chúng hóa học lập thể tuyệt đối được tùy ý chỉ định, trừ khi được lưu ý khác.

Khi tiến hành tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng cần lấy mẫu và thử nghiệm hỗn hợp phản ứng trước khi tinh sạch để kiểm tra tiến trình phản ứng và quyết định xem phản ứng cần tiếp tục hoặc xem nó đã sẵn sàng để tinh sạch để thu được sản phẩm mong muốn hay chưa. Các phương pháp thông thường để thử nghiệm hỗn hợp phản ứng bao gồm sắc ký lớp mỏng (thin-layer chromatography - TLC), sắc ký lỏng/phổ khối (liquid chromatography/mass spectroscopy - LCMS), và cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR).

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng sẽ nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân hình học (ví dụ, vị trí 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 silica gel, sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng sẽ nhận thấy rằng một số hợp chất theo sáng chế là bất đối và do đó có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp không triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh. Một số phương pháp là sẵn có và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ để tách các chất đồng phân đối ảnh. Phương pháp thông thường được ưu tiên để tách các chất đồng phân đối ảnh là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng pha tĩnh bất đối.

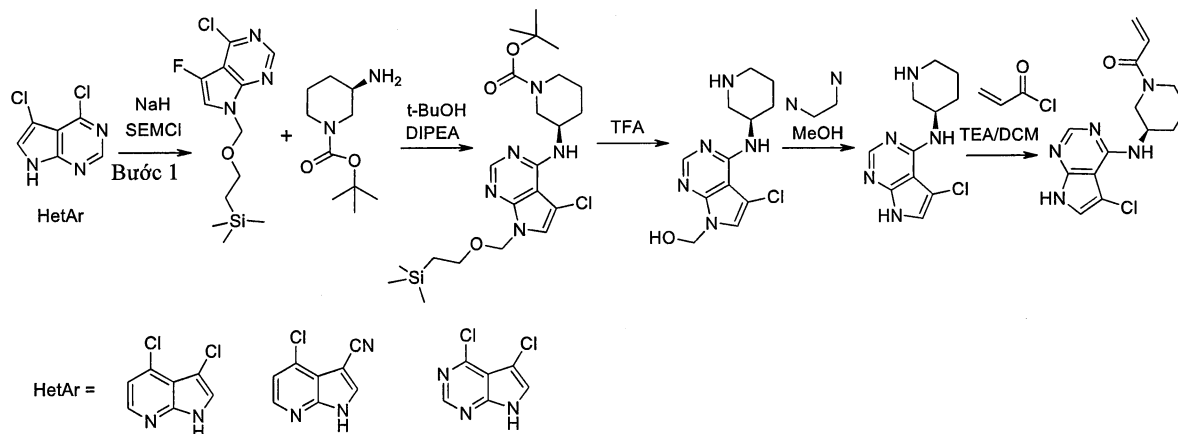
Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi được lưu ý khác, các phản ứng được thực hiện dưới khí quyển nơ. Phương pháp sắc ký trên silica gel được thực hiện bằng cách sử dụng silica gel cỡ 250-400 mesh (0,037-0,058 mm) dùng nơ có áp (~ 68,9-103,4 KPa (10-15 psi)) để điều khiển dung môi qua cột ("sắc ký nhanh"). Khi được chỉ ra, dung dịch và hỗn hợp phản ứng được cô đặc bằng phương pháp bay hơi kiểu quay trong chân không.

Ví dụ 1: (R)-1-(3-((3-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Ví dụ 2: (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-carbonitril.

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



Bước 1. Các monome halogenua (300 μmol) được hòa tan trong DMF khan (10 ml/mmol, 3 ml) trong khí quyển argon. NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng, 2 đương lượng, 600 μmol , ~30 mg) được bổ sung ở 0 °C vào mỗi bình phản ứng. Mỗi bình phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. SEM clorua (2 đương lượng, 600 μmol , 106 μL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và khuấy liên tục ở 25 °C trong 16 giờ. Kiểm tra sự hoàn thành phản ứng bằng LCMS/TLC và dung môi được loại bỏ bằng thiết bị Thermo Explorer (1 giờ, 0,67 KPa (5 torr), và 45 °C). Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat-hexan 5-10% làm chất rửa giải. Đối với mỗi monome hiệu suất đạt khoảng 75-80%.

Bước 2. Mẫu amin (dung dịch 0,2 M) trong toluen khan được điều chế (dung dịch A). Dung dịch 0,3 M chứa các monome halogenua trong toluen khan được bảo vệ bằng SEM được điều chế (dung dịch B). Một ml dung dịch A (1 đương lượng, 200 μmol) được bổ sung tiếp theo là 1 ml dung dịch B (1,5 đương lượng, 300 μmol) vào mỗi bình phản ứng trong điều kiện thổi khí argon. t-BuONa khan (3 đương lượng, 600 μmol , ~60 mg) được bổ sung vào mỗi bình phản ứng. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,03 đương lượng, 6 μmol , ~6 mg) được phân phối dưới dòng khí argon tiếp theo là BINAP (0,06 đương lượng, 12 μmol , ~7,5 mg). Mỗi bình phản ứng được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung môi được làm bay hơi trong thiết bị Thermo Explorer (1 giờ, 0,67 KPa (5 torr), và 45°C)

Bước 2. (Các monome nhóm 2) Mẫu amin (dung dịch 0,2 M) trong t-BuOH được điều chế (dung dịch A). 0,3 M dung dịch các monome halogenua được bảo vệ bằng SEM trong t-BuOH được điều chế (dung dịch B). Một ml dung dịch A (1 đương lượng, 200

μmol) được bổ sung tiếp theo là 1 ml dung dịch B (1,5 đương lượng, 300 μmol) vào mỗi bình phản ứng. 103 μL (3 đương lượng, 600 μmol) DIPEA được phân phối vào từng bình. Các bình phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Phản ứng được kiểm tra bằng LC-MS. Dung môi được làm bay hơi trong thiết bị thermo explorer (1 giờ, 0,67 KPa (5 torr), và 45°C)

Bước 3 và 4 (Loại nhóm bảo vệ Boc và loại nhóm bảo vệ Sem) Mỗi phần còn lại ở bước 2 được xử lý bằng 2 ml TFA ở 25 °C trong 4 giờ. Việc kiểm tra bằng LCMS được thực hiện để kiểm tra sự chuyển hóa hoàn toàn thành hợp chất trung gian dẫn xuất hydroxyl methyl. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được làm bay hơi bằng cách sử dụng thiết bị thermo explorer (1 giờ, 0,67 KPa (5 torr), và 45°C) và tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen để loại bỏ các vết TFA (1 giờ, 0,67 KPa (5 torr), và 45°C). Mỗi phần còn lại được hòa tan trong 2 ml MeOH và ~70 μL etylendiamin được bổ sung vào mỗi bình phản ứng và khuấy lại trong 16 giờ ở 25°C. Các phản ứng được kiểm tra bằng LC-MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được hòa tan trong 5 ml etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 ml) và nước muối (2 ml). Phần chiết hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm.

Bước 5 (Phản ứng với acryloyl clorua) Tất cả các phép tính toán được thực hiện trong quy mô 100 μmol ở bước cuối cùng. Mỗi phần còn lại ở bước 4 được hòa tan trong THF khan (1 ml) trong khí quyển argon. 200 μmol (2 đương lượng, 28 μL) TEA được bổ sung vào mỗi hỗn hợp phản ứng. Các hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C và dung dịch chứa 0,5 đương lượng acryloyl clorua trong THF (4 μL trong 500 μL THF) được bổ sung từ từ có duy trì điều kiện lạnh bằng nước đá trong khi bổ sung. Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được hòa tan trong 1 ml DMSO. 10 μL dung dịch DMSO được pha loãng thành 200 μL bằng DMSO để phân tích QC và lượng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế. Tinh chế trên Xterra® RP18 (19 x 250 mm, 10 μm , H₂O (10mM NH₄OAc): CH₃CN).

Ví dụ	LC/MS
1	305,7
2	296,3
3	306,7

Ví dụ 4: 1-((3S,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3S,4S)-Benzyl 4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung (3S,4S)-benzyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (được điều chế như mô tả trong WO2010016005) (100 mg, 0,346 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (140 mg, 0,354 mmol) và xesi florua (430 mg, 2,83 mmol) trong DMSO (2,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120 °C trong 9 giờ. LCMS cho thấy rằng 4-clo-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hỗn hợp DCM/nước tỷ lệ 1:1 (200 mL). Pha hữu cơ được chiết và lớp nước được chiết ngược bằng DCM (2 x 50 mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tải ở trạng thái khô bằng Celite® lên cột Silicycle 25g HP và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha thường (0-75% EtOAc/heptan trong 15 thể tích cột) để tạo ra (3S,4S)-benzyl 4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (149,6 mg, 69%) dưới dạng chất rắn không màu. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,18 (m, 15 H), 7,09-7,05 (m, 5H), 6,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,84-4,64 (m, 2H), 4,35 -4,24 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H).

Bước 2. N-((3S,4S)-4-Flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào bình hydro hóa khô, 10% Pd/C (65 mg) được bổ sung trong khí quyển nito. Sau đó, dung dịch chứa (3S,4S)-benzyl 4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (150 mg, 0,245 mmol) trong etanol khan (5,0 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa bằng H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. LCMS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® mỏng và bánh lọc được rửa bằng etanol. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi, tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (5 x) ở 75°C để tạo ra hợp chất N-((3S,4S)-4-flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (104 mg, 89%) dưới

dạng chất rắn không màu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 3. 1-((3S,4S)-4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung bazơ Hunig (0,2 mL, 1,0 mmol) vào dung dịch chứa N-((3S,4S)-4-flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (102 mg, 0,214 mmol) trong d-CHCl₃ khan (5,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 2° C sau đó được xử lý, từng giọt, bằng dung dịch acrylic clorua (0,017 mL, 0,214 mmol) trong d-CHCl₃ khan (1,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ môi trường và sau 30 phút, LCMS thể hiện rằng hợp chất N-((3S,4S)-4-flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 2° C và ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicacbonat 10% (5 mL). Pha hữu cơ được chiết và lớp nước được chiết ngược bằng cloroform (2 x 2 mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tải khô bằng Celite® lên cột Silicycle 12 g HP và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha thường (50-80% EtOAc/heptan trên 10 thể tích cột) để tạo ra 1-((3S,4S)-4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (79,0 mg, 69%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (M+H) 532,64.

Bước 4. Điều chế 1-((3S,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Dung dịch chứa 1-((3S,4S)-4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (79,0 mg, 0,150 mmol) trong axit trifloaxetic (1,15 mL) được để cho khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và tải khô bằng Celite® lên cột Silicycle® 12 g HP và tinh thể bằng phương pháp sắc ký cột pha thường (0-20% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột) để tạo ra 1-((3S,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (37,6 mg, 87%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (M+H) 290,48. HPLC 1,330 phút, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,20 (s, 1H), 7,23-7,10 (m, 1H), 6,90-6,62 (m, 2H), 6,21 (t, J = 20 Hz, 1 H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,93 – 4,71 (m, 1H), 4,62 – 4,03 (m, 3H), 3,44 – 3,04 (m, 2H), 2,36 -2,24 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H).

Ví dụ 5: 1-((2S,5R)-5-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. tert-Butyl (6-methylpyridin-3-yl)carbamate. Bổ sung vào dung dịch chứa 6-methylpyridin-3-amin (25 g, 231,17 mmol) trong EtOH (100 mL) ở 0 °C được bổ sung (Boc)₂O (55,5 g, 298 mmol) từ từ từng giọt. Sau khi bổ sung, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) thể hiện rằng 6-methylpyridin-3-amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOH (30 mLx3). Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra phần cặn màu vàng, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (ete dầu hỏa/EtOAc, 4:1 đến 1:1) để tạo ra tert-butyl (6-methylpyridin-3-yl)carbamate (32,5 g, 67,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8,30 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,51 (s, 9H)

Bước 2. rac-cis/trans- tert-Butyl (6-methylpiperidin-3-yl)carbamate. Bổ sung PtO₂ (2,5 g) vào bình hydro hóa khô trong khí quyển Ar. Sau đó, dung dịch chứa tert-butyl (6-methylpyridin-3-yl)carbamate (33 g, 158,5 mmol) trong HOAc (300 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,379 MPa (55 psi) ở 50 °C trong 30 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (50 mLx2). Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra tert-butyl (6-methylpiperidin-3-yl)carbamate (34 g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng (~2:1 cis/trans), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 215,2.

Bước 3. rac-cis/trans-Benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat. Bổ sung từng giọt CbzCl (32,17 g, 189 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch có khuấy chứa tert-butyl (6-methylpiperidin-3-yl)carbamate (27,0 g, 126 mmol) và NaHCO₃ (74,2 g, 883 mmol) trong THF (350 mL)/H₂O (350 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (300 mLx2). Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh thể tiếp bằng phương pháp sắc ký (PE/EA, 30:1-10:1) để tạo ra rac-cis/trans benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (44,0 g, 100%) dưới dạng dầu không màu. (¹H NMR cho thấy ~ 1mol BnOH.) ¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,19 (m, 9 H), 5,14 - 4,99 (m, 2H), 4,82 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 2H), 4,48 - 4,28 (m, 2H), 4,17 (d, J=9,8 Hz, 1H), 3,97 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,02 (d, J=14,1 Hz, 1H), 2,49 (t, J=12,0 Hz, 1H), 1,89 - 1,59 (m, 3H), 1,48 (dd, J=1,5, 13,8 Hz, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 8H), 1,11 - 1,01 (m, 3H).

Bước 4. rac-(2S,5R)-Benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat và rac- (2S,5S)-benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat. Rac-cis/trans benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (44 g) được tách bằng SFC bất đối để tạo ra rac-cis - (2S,5R)-benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (Đỉnh 2, 24,5 g, 55,68%) và rac-trans - (2S,5S)-benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (Đỉnh 1, 12,3 g, 27,95%). Đỉnh 2, nguyên liệu cis được thực hiện việc loại Boc. Cột SFC điều chế: ChiralCel OD 300mmx50mm, 10 μ m; Pha động: A: CO₂ siêu tới hạn, B: IPA (0,1%NH₃H₂O), A:B =85:15 ở 180ml/phút; Nhiệt độ cột: 38 °C; Áp suất phun: 10 Mpa (100 Bar); Nhiệt độ phun: 60 °C; Nhiệt độ thiết bị bốc hơi: 20 °C; Nhiệt độ thiết bị Trimmer: 25 °C; Bước sóng: 220nm

Đỉnh 1 (trans): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,28 (m, 5H), 5,23 - 5,06 (m, 2H), 4,55 - 4,35 (m, 2H), 4,25 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,25 (m, 1H), 2,58 (t, J=12,0 Hz, 1H), 1,87 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,56 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 9H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 3H).

Đỉnh 2 (cis): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,20 - 5,08 (m, 2H), 4,89 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,05 (d, J=14,1 Hz, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,11 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,20 - 1,13 (m, 3H).

Bước 5. (2S,5R)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat ở dạng raxemic. Bổ sung từng giọt (4M HCl (g)/dioxan (200 mL) vào dung dịch chứa rac-cis - (2S,5R)-benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (đỉnh 2, 40,0 g, 115,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (60 mL) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra (2S,5R)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat dạng raxemic (31,0 g, 94,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng (muối HCl). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ

8,37 (br s, 3H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (d, $J=8,28\text{Hz}$, 1H), 3,00 (br s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,11 (d, $J=7,03\text{Hz}$, 3H).

Bước 6. (2S,5R)-benzyl 5-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat dạng raxemic. Hỗn hợp chứa 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (21,8 g, 0,116 mol), DIPEA (67,7 g, 0,525 mol) và (2S,5R)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat dạng raxemic (30 g, 0,105 mol) trong n-BuOH (300 mL) được đun nóng đến $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ qua đêm. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô; phần còn lại được phân tách bằng EtOAc (500 mL) và nước (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được nghiền tinh chế bằng MTBE để tạo ra (2S,5R)-benzyl 5-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat dạng raxemic (36 g, 86 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,70 (br s, 1H), 7,71 (d, $J=7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 5H), 7,10 (br s, 1H), 6,56 (br s, 1H), 5,18 - 5,00 (m, 2H), 4,38 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 1H), 4,16 (br s, 1H), 4,03 (q, $J=7,3\text{ Hz}$, 2H), 2,76 (t, $J=11,8\text{ Hz}$, 1H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,63 (d, $J=7,3\text{ Hz}$, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 3H).

Bước 7. rac-N-((3R,6S)-6-Methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào bình hydro hóa khô 10% Pd/C khô (7 g) trong khí quyển Ar. Tiếp theo, dung dịch chứa (2S,5R)-benzyl 5-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat dạng raxemic (36 g, 0,09 mol) trong MeOH (1500 mL) và THF (250 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được lắc trên thiết bị Parr (H_2 ở áp suất 0,31 MPa (45 psi) ở $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 48 giờ). LC-MS cho thấy Cbz được loại bỏ hoàn toàn, nhưng còn lại ~30% clorua. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được đưa lại vào điều kiện phản ứng với 5 g 10% Pd/C khô trong H_2 ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 12 giờ. LC-MS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa bằng MeOH ba lần. Các dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra rac-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (23 g, 94,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,53 (br s, 1H), 8,11 (d, $J=12,5\text{ Hz}$, 1H), 7,30 (dd, $J=6,5, 18,6\text{ Hz}$, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 1H), 6,10 (dd, $J=1,5, 17,1\text{ Hz}$, 1H), 5,68 (d, $J=10,5\text{ Hz}$, 1H), 4,86 - 4,51 (m, 1H), 4,41 - 3,97 (m, 2H), 3,02 - 2,55 (m, 1H), 1,89 - 1,59 (m, 3H), 1,28 - 1,10 (m, 3H).

Bước 8. rac-1-((2S,5R)-5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung cẩn thận từng giọt acryloyl clorua (2,02 g, 22,2 mmol) ở 0°C vào dung dịch có khuấy chứa muối HCl của rac-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (5,00 g, 18,5 mmol) trong THF (250 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (250 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 4 giờ. TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) thể hiện rằng rac-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (125 mL) và chiết bằng EtOAc (125 mLx3); lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, và làm khô qua Na₂SO₄. Các thành phần dễ bay hơi nhất được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel (DCM/MeOH, 10:1) để tạo ra sản phẩm tinh khiết. Sản phẩm này được nghiền tinh chế bằng EtOAc (150 mL) và lọc để tạo ra rac-1-((2S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (2,0 g, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,12 (d, J=12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J=2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (br s, 0,5H), 4,56 (d, J=10,3 Hz, 0,5H), 4,37 (br s, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, J=11,9Hz, 0,5H), 2,60 (t, J=12,0 Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H).

Bước 9. Điều chế (+)-1-((2R,5S)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 1) và (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 2). Hợp chất dạng raxemic: rac-1-((2S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (từ Bước 8) được tinh chế bằng SFC bất đối để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Đỉnh 1 (4,63 g, +) và đỉnh 2 (4,42 g, -) điều kiện SFC: Cột: ChiralPak IC (300 mm*50 mm, 10 μm); Pha động: 40% etanol (0,05% NH₃ trong H₂O) trong CO₂; Tốc độ dòng: 200 ml/phút; bước sóng: 220nm.

Hóa lập thể tuyệt đối được xác định dựa trên phân tích tinh thể học tia X.

Đỉnh 1: (+) 1-((2R,5S)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,12 (d, J=12,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=6,8, 18,8Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J=2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (br s, 0,5H),

4,56 (d, $J=10,3$ Hz, 0,5H), 4,37 (br s, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, $J=11,9$ Hz, 0,5H), 2,60 (t, $J=12,0$ Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H), LC/MS (M+H) 286,2, hoặc $[\alpha]_D^{20} = +0,34$ ($c = 0,6$, MeOH).

Định 2: (-) 1-((2S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (br s, 1H), 8,12 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=6,8, 18,8$ Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J=2,1, 16,7$ Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (br s, 0,5H), 4,56 (d, $J=10,3$ Hz, 0,5H), 4,37 (br s, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, $J=11,9$ Hz, 0,5H), 2,60 (t, $J=12,0$ Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H), LC/MS (M+H) 286,2, hoặc $[\alpha]_D^{20} = -0,36$ ($c = 0,6$, MeOH).

Ví dụ 6: (3R,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril.

Bước 1. Điều chế N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bỏ sung DIPEA (14,5 g, 112,32 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-clo-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (16,3 g, 41,18 mmol) và hợp chất (3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-amin (được điều chế như mô tả trong *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 10, 2023 (12 g, 37,44 mmol)) trong n-BuOH (250 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 110 °C trong 3 ngày. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng hầu hết amin được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô bằng bơm dầu ở 45°C; phần còn lại được phân tách bằng EtOAc (800 mL) và nước (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (EtOAc/PE từ 0% đến 30%) để tạo ra N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (15 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 679,4, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0,03 (d, $J=2,01$ Hz, 6 H) 0,82 (s, 9 H) 1,50 (d, $J=12,55$ Hz, 1 H) 2,31 (d, $J=11,54$ Hz, 2 H) 2,74 (d, $J=12,55$ Hz, 1 H) 2,96 (br s, 1 H) 3,40 - 3,73 (m, 2 H) 3,99 (br s, 1 H) 4,50 (br s, 1 H) 5,58 (br s, 1 H) 6,32 (d, $J=4,02$ Hz, 1 H) 6,90 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 7,13 - 7,38 (m, 20 H) 8,00 (s, 1 H).
 Bước 2. (3R,5R)-tert-Butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bỏ sung vào bình hydro hóa khô, 10%

Pd/C khô (1,5 g) được bổ sung. Sau đó dung dịch chứa N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (14,8 g, 21,76 mmol) và (Boc)₂O (5,22 g, 23,94 mmol) trong MeOH (300 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 40 °C trong 12 giờ. TLC (PE/EtOAc 4:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch phản ứng được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa bằng MeOH ba lần. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra (3R,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (14,8 g, ~100%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (br s, 6 H) 0,72 - 0,94 (m, 9 H) 1,16 - 1,43 (m, 4 H) 1,49 (br s, 9 H) 1,57 - 2,40 (m, 3 H) 2,93 - 3,13 (m, 1 H) 3,37 - 4,01 (m, 3 H) 4,45 (br s, 1 H) 4,72 - 5,38 (m, 1 H) 6,30 (br s, 1 H) 6,90 (br s, 1 H) 7,08 - 7,36 (m, 16 H) 8,01 (s, 1 H).

Bước 3. (3R,5R)-tert-Butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung n-Bu₄NF (11,38 g, 43,47 mmol) vào dung dịch chứa (3R,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (15 g, 21,74 mmol) trong THF khan (300 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun nóng đến 40 °C qua đêm. TLC (PE/EtOAc 4:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước (300 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (2x200 mL). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối và làm khô qua Na₂SO₄, sau khi cô đặc tạo ra (3R,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (14,6 g, ~100%), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,37 - 7,08 (m, 17H), 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 4H), 3,23 (br s, 1H), 1,58 - 1,29 (m, 10H).

Bước 4. (R)-tert-Butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung Dess-Martin periodinan (4,0 g, 9,55 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (3R,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (5,0 g, 8,68 mmol) trong DCM (100 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô (7,8g) dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra (R)-tert-butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (3,7 g, 74 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) = 574,3, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (s, 9 H) 2,20 - 2,45 (m, 2 H) 3,04 - 3,36 (m, 2 H) 3,92 - 4,27 (m, 3 H) 6,88 - 7,46 (m, 16 H) 8,29 - 8,57 (m, 2 H) 10,46 - 10,71 (m, 1 H).

Bước 5. (5R)-tert-Butyl 3-xyano-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (hỗn hợp các chất đồng phân). Bổ sung từng phần t-BuOK (624,4 mg, 5,58 mmol) và EtOH (176,3 mg, 3,83 mmol) vào hỗn hợp chứa (R)-tert-butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (1,0 g, 1,74 mmol) và TOSMIC (693,7 mg, 3,83 mmol) trong DME (30 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc đến khô và tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu hỏa /EtOAc, 2:1) để tạo ra (5R)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-3-carbonitril (hỗn hợp các chất đồng phân, 200 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 585,3.

Bước 6. Điều chế (5R)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (hỗn hợp các chất đồng phân). Bổ sung vào dung dịch chứa (5R)-tert-butyl 3-xyano-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (235 mg, 0,41 mmol) trong DCM (1,5 ml) ở 0 °C được bổ sung TFA (229,0 mg, 2,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. TLC (ete dầu hỏa /EtOAc, 1:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để tạo ra (5R)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (hỗn hợp các chất đồng phân) (235 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 485,0.

Bước 7. Điều chế (5R)-1-acryloyl-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (hỗn hợp các chất đồng phân). Bổ sung từng giọt acryloyl clorua (22,4 mg, 0,247 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (5R)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (100 mg, 0,206 mmol) trong THF (3 mL) : dung dịch nước NaHCO_3 (2,5 mL) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 20:1) thể hiện rằng

phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (20 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL×2), lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp TLC điều chế (ete dầu hỏa /EtOAc, 1:1) để tạo ra (5R)-1-acryloyl-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril và chất đồng phân *trans* (80 mg, 72 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 539,1.

Bước 8. Điều chế (3S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril và (3R,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril.

Bổ sung TFA (1 mL) vào bình đáy trong chứa (5R)-1-acryloyl-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-3-carbonitril và hợp chất 5-1 (80 mg, 0,272 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. TLC (ete dầu hỏa /EtOAc, 1:1) thể hiện rằng còn lại 20% nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 30 °C trong 5 giờ nữa. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp TLC điều chế (ete dầu hỏa /EtOAc, 1:1) để tạo ra hỗn hợp chứa (3S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril và (3R,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril (12 mg, 10 % trong 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC bất đối thể hiện rằng đó là hỗn hợp *trans/cis*, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp SFC bất đối. Sau khi thực hiện SFC bất đối, thu được 1,4 mg đỉnh 1 và 3,3 mg đỉnh 2. Đỉnh 1: (3S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloyl piperidin-3-carbonitril và Đỉnh 2: (3R,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril. Điều kiện tách SFC: Cột: ChiralPak AD (250mm×30mm, 20 μm); Pha động: 50% EtOH+NH₃/H₂O 80ml/phút; Cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5 μm; Pha động: etanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; Tốc độ dòng: 2,35ml/phút; Bước sóng: 220nm; Đỉnh 1: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,16 (br s, 1H), 7,10 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,27 (dd, J=1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,43 (d, J=11,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,55 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,00 (d, J=14,6 Hz, 1H), Đỉnh 2: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,20 (br s, 1H), 7,09 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,54 (m, 2H), 6,32 - 6,07 (m,

1H), 5,90 - 5,57 (m, 1H), 4,71 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,40 (m, 2H), 2,39 (br s, 1H), 2,17 (d, J=9,0 Hz, 1H).

Ví dụ 7: 1-((2R,5R)-5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. Metyl 5-aminopicolinat. Bổ sung vào dung dịch có khuấy chứa axit 5-aminopicolinic (170g, 1,23mol) trong MeOH (1700 ml) được bổ sung SOCl₂ (178,6 ml, 2,47mol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun hồi lưu trong 72 giờ. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến 0°C và SOCl₂ được bổ sung tiếp (40 ml, 0,55mol). Hỗn hợp này sau đó được đun hồi lưu trong 24 giờ. SOCl₂ dư được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô ở 40-50°C qua đêm. Chất rắn được thu gom để tạo ra metyl 5-aminopicolinat (350g). Dịch lọc được chiết tiếp bằng DCM (3x2 L). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc đến khô để tạo ra hợp chất thô (200g). Tất cả các chất rắn được thu gom để tạo ra metyl 5-aminopicolinat (550g từ 680 g hợp chất 1, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=2,8, 8,5 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 5-((tert-butoxycacbonyl)amino)picolinat. Metyl 5-aminopicolinat (110g, 0,723mol) được hòa tan trong DCM (2000 ml) ở 20°C trong N₂. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, Boc-anhydrit (173,6g, 0,80mol) và DMAP (8,8 g, 0,0723 mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 20 giờ. TLC (PE/EA, 2:1) cho thấy rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng DCM (4x3000ml). H₂O (2000 ml) được bổ sung và các lớp được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Hợp chất thô được rửa bằng ete dầu hỏa (4000mL) và khuấy trong 1,0 giờ. Lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra metyl 5-((tert-butoxycacbonyl)amino) picolinat (750g từ 550 g metyl 5-aminopicolinat, 82,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) = 253,1.

Bước 3. tert-Butyl (6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)carbammat. Bột LAH (36 g, 0,96mol) được tạo huyền phù trong THF khan (1000 ml) trong khí quyển N₂ và làm mát đến

0°C. Bổ sung từ từ vào hỗn hợp này hợp chất 3 (150g, 0,60mol) trong THF khan (1000 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ. TLC(PE/EA, 1:1) cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành, và phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung từng giọt THF-Nước (9:1, 400 mL) tiếp theo là 90 ml dung dịch nước NaOH 15% và 50 ml nước ở 0°C, khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và lọc qua tấm Celite®, và sau đó rửa bằng THF (4 x 1000ml). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột qua silica gel giải hấp bằng PE/EA (2:1~1:2). Phân đoạn mong muốn được cô đặc để tạo ra tert-butyl (6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)carbamate (450g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 - 9,40 (m, 1H), 8,59 - 8,45 (m, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 1H), 5,42 - 5,21 (m, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Bước 4. tert-Butyl (6-(hydroxymetyl)piperidin-3-yl)carbamate. Bổ sung PtO₂ (3,0g, 0,0223mol) trong N₂ vào dung dịch chứa tert-butyl (6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)carbamate (30g, 0,134mol) trong EtOH (300ml) và HOAc (20ml). Hỗn hợp này được hydro hóa ở 65°C/trong H₂ ở áp suất 0,379 MPa (55 psi) trong 72 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa bằng EtOH (3x2000ml). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH và HOAc. Dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 6~7 và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x2000ml). Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô, mà được nghiền tinh chế bằng PE/EA (1:1) trong 2 giờ và lọc để tạo ra tert-butyl (6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)carbamate (90g, 50%) được thu hồi dưới dạng chất rắn màu trắng. Lớp nước được làm bay hơi để loại bỏ hầu hết nước để tạo ra hỗn hợp chứa tert-butyl (6-(hydroxymetyl)piperidin-3-yl)carbamate (90g, 50%) trong dung dịch nước NaHCO₃, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) = 231,2.

Bước 5. Benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylate. Bổ sung NaHCO₃ (33,6 g, 0,40mol) vào dung dịch có khuấy chứa tert-butyl (6-(hydroxymetyl)piperidin-3-yl)carbamate (45g, 0,20mol) trong THF (600 ml) và H₂O (300 ml). Bổ sung từng giọt Cbz-Cl (41g, 0,24mol) vào hỗn hợp này ở 0°C và hỗn hợp thu được được để cho trở lại nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ.

TLC (5% MeOH trong DCM) được kiểm tra để thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, nước (500ml) được bổ sung, và hỗn hợp nước này được chiết bằng EtOAc (2x600 ml). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel giải hấp bằng DCM/EA (4:1~2:1) để tạo ra benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (90 g, 63%) dưới dạng gồm.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (s, 5H), 7,05 - 6,76 (m, 1H), 5,20 - 4,99 (m, 2H), 4,89 - 4,67 (m, 1H), 4,24 - 3,92 (m, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,34-2,88 (m, 1H), 2,18 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,13 (m, 12H).

Bước 6. (2R,5R)-Benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymethyl) piperidin-1-carboxylat. Bổ sung vào bình đáy tròn 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (6,03 g, 17,6 mmol), DIPEA (6,8 mL, 2,2 đương lượng), benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (5,6 g, 1,0 đương lượng) và n-butanol (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 50 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat/nước và các lớp được tách. Lớp nước được chiết (2 x EtOAc). Các phần chiết hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà sau khi sắc ký (silica, etyl axetat/heptan) tạo ra hai đỉnh chính với khối lượng tương đương. Đỉnh 1 = 2,5 g (nguyên liệu trans); Đỉnh 2 = 3,3 g (nguyên liệu cis): Đỉnh 1 (trans): (2S,5R)-benzyl 2-(hydroxymethyl)-5-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 570,1 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1,63 - 1,81 (m, 2 H) 1,99 - 2,18 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,19 (d, J=12,49 Hz, 1 H) 3,65 - 3,82 (m, 2 H) 4,16 - 4,48 (m, 4 H) 6,85 (d, J=3,90 Hz, 1 H) 6,90 - 7,20 (m, 5 H) 7,29 - 7,44 (m, 2 H) 7,50 (d, J=3,90 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

Đỉnh 2 (cis): (2R,5R)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 570,1, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,63 - 2,02 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 3,61 - 3,81 (m, 3 H) 4,30 - 4,41 (m, 2 H) 5,08 - 5,23 (m, 2 H) 6,74 (d, J=3,90 Hz, 1 H) 7,26 - 7,44 (m, 7 H) 7,49 (br s, 1 H) 8,03 (d, J=8,20 Hz, 2 H)

Bước 7. (2R,5R)-Benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl) piperidin-1-carboxylat và (2S,5S)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat. Cis-(2R,5R)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (3,31 g) dạng raxemic được tách bằng phương pháp SFC bất đối (Lux Cellulose-3 250 mm x 21,2 mm, 5 μ m, CO₂/MeOH, 80 ml/phút) để tạo ra hai đỉnh, hóa lập thể tuyệt đối được gán tùy ý: đỉnh 1 (1,5 g) (2R,5R)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat hoặc $a_{[D]}^{20} = -0,10$ (c = 0,5, MeOH). Đỉnh 2 (1,5 g) (2S,5S)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat hoặc $a_{[D]}^{20} = +0,12$ (c = 0,5, MeOH).

Bước 8. ((2R,5R)-5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol. Bổ sung (2R,5R)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (trong 100 mL EtOH) và Pd(OH)₂ (1,2 g) vào bình hydro hóa Parr. Hỗn hợp phản ứng được lắc trên thiết bị lắc Parr trong H₂ ở áp suất 0,138 MPa (20 psi) trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra ((2R,5R)-5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol (1,73 g, 91%). LC/MS (M+H) = 436,1, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,33 - 1,65 (m, 2 H) 1,84 (dd, *J*=13,07, 2,93 Hz, 1 H) 2,13 (d, *J*=12,10 Hz, 1 H) 2,46 (m, 3 H) 2,52 (t, *J*=11,32 Hz, 1 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 3,39 - 3,64 (m, 3 H) 4,21-4,26 (m, 1 H) 6,76 (d, *J*=3,90 Hz, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 (d, *J*=3,90 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H).

Bước 9. ((2R,5R)-5-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol. Bổ sung MeOH (10 mL) và K₂CO₃ (767 mg, 2,2 đương lượng) vào bình đáy tròn chứa (2R,5R)-5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-2-yl)metanol (1,1 g, 2,52 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó rót vào nước. Hỗn hợp nước này được chiết bằng *n*-BuOH. Các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silica, DCM/MeOH (10:1, MeOH:NH₄OH) để tạo ra sản phẩm mong muốn (610 mg, 86%). LC/MS (M+H) 282,1, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,19 - 1,67 (m, 2 H) 1,84 (dd, *J*=13,07, 2,93

Hz, 1 H) 2,18 (d, $J=12,88$ Hz, 1 H) 2,67 (dd, $J=7,22, 4,10$ Hz, 1 H) 3,40 - 3,61 (m, 3 H) 3,94 - 4,09 (m, 1 H) 4,26 (t, $J=11,32$ Hz, 1 H) 6,58 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H).

Bước 10. ((2R,5R)-5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol. Bổ sung 10% Pd/C (100 mg) và amoni format (233 mg, 5 đương lượng) vào bình đáy tròn chứa (2R,5R)-5-((2-clo-7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol (202 mg, 0,72 mmol) trong etanol (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu qua đêm và sau đó lọc qua tấm Celite®. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra ((2R,5R)-5-((7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol (110 mg, 62%). LC/MS (M+H) 248,1. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 1,80 - 2,24 (m, 4 H) 3,35-3,39 (m, 2 H) 3,66 - 3,89 (m, 3 H) 4,49 (t, $J=4,10$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H) 8,11 - 8,28 (m, 1 H).

Bước 11. 1-((2R,5R)-5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung TEA (0,19 mL, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa ((2R,5R)-5-((7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-2-yl)metanol (172 mg, 0,69 mmol) trong DCM/CHCl₃/CF₃CH₂OH (3:1:0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0 °C. Sau 30 phút, acryloyl clorua (trong DCM, 1 mL) được bổ sung từng giọt. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước/DCM và các lớp được tách. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô (224 mg). Một phần sản phẩm thô (50 mg) được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra 1-((2R,5R)-5-((7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (4,4 mg). LC/MS (M+H) 302,2. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1,72 - 2,22 (m, 4 H) 2,81 - 2,99 (m, 1 H) 3,65 - 3,85 (m, 2 H) 3,88 - 4,17 (m, 2 H) 4,25 - 4,45 (m, 1 H) 5,80 (d, $J=12,10$ Hz, 1 H) 6,26 (d, $J=16,78$ Hz, 1 H) 6,80 - 6,99 (m, 2 H) 7,39 (br s, 1 H) 8,21 - 8,40 (m, 1 H).

Ví dụ 8: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. tert-Butyl 1H-pyolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat. Bổ sung K₂CO₃ (584 g, 4,23 mol) và DMAP (12,9 g, 0,11 mol) vào dung dịch chứa 1H-pyolo[2,3-c]pyridin (250 g, 2,12 mol) trong CH₃CN (2L). Sau 10 phút, (Boc)₂O (508,7 g, 2,33 mol) được bổ sung

trong khoảng thời gian 40 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (ete dầu hỏa: etyl axetat, 1:1) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc được làm bay hơi đến khô, và sau đó phân đoạn giữa EtOAc (4 L) và nước (2 L). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 L), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra tert-butyl 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (830 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,3 (bs, 1 H) 8,32 (d, 1 H), 7,65 (bs, 1 H), 7,41-7,39 (m, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 1,62 (s, 9 H).

Bước 2. (3aS,7aR)-tert-Butyl octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat. Bổ sung PtO₂ (13 g) trong khí quyển Ar vào bình hydro hóa khô. Dung dịch chứa tert-butyl 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (135 g, 0,62 mol) trong EtOH (3 L) được bổ sung và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 80 °C trong 48 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra (3aS,7aR)-tert-butyl octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (810 g, 96,4%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,27 - 1,43 (m, 9 H) 1,49 - 1,95 (m, 4 H) 2,18 - 2,48 (m, 2 H) 2,53 - 2,77 (m, 2 H) 3,09 (d, *J*=5,02 Hz, 1 H) 3,19 - 3,42 (m, 2 H) 3,62 (br s, 1 H).

Bước 3. (3aR,7aR)-Benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Bổ sung từng giọt Cbz-Cl (181 g, 1,06 mol) vào dung dịch có khuấy chứa (3aS,7aR)-tert-butyl octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (200 g, 0,885 mol) và DIPEA (251 g, 1,95 mol) trong DCM (2L) ở 0 °C trong khoảng thời gian 45 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô, và sau đó phân đoạn giữa EtOAc (8L) và nước (3 L); Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3 L) và nước muối (3 L), làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô đặc để tạo ra (3aS,7aR)-tert-butyl octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (1147 g, 90%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 - 1,48 (m, 9 H) 1,51 - 1,65 (m, 1 H) 1,68 - 1,90 (m, 2 H) 2,32 (br s, 1 H) 2,72 (t, *J*=11,04 Hz, 1 H) 2,97 (br s, 1 H) 3,13 - 3,56 (m, 3 H) 3,73 (s, 2 H) 3,85 - 4,28 (m, 1 H) 4,91 - 5,14 (m, 2 H) 7,12 - 7,38 (m, 5 H).

Bước 4, 5 và 6. (3aR,7aR)-Benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat và (3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Bỏ sung từng giọt HCl 4M trong dioxan (2,5 L) vào dung dịch có khuấy ở 0 °C chứa (3aS,7aR)-tert-butyl octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat (280 g, 0,68 mol) trong DCM (600 mL) trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô, và sau đó phân đoạn giữa MTBE (6L) và nước H₂O (4 L), sau đó pha nước được bazơ hóa đến độ pH 9~10 và chiết bằng DCM (3 L*4). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc để tạo ra rac-(3aR,7aR)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (687 g, 85%), mà được tách bằng phương pháp SFC để tạo ra (3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (280 g, 42,2%) và (3aR,7aR)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (270, 39,3%) dưới dạng dầu màu vàng. (Đỉnh 1 là (3aR,7aR)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat, thời gian lưu = 9,81; đỉnh 2 là (3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat, thời gian lưu = 10,63). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 - 1,63 (m, 3 H) 1,68 - 1,90 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,71 - 3,19 (m, 4 H) 3,26 - 3,43 (m, 1 H) 3,55 - 3,77 (m, 2 H) 5,02 (br s, 2 H) 7,10 - 7,35 (m, 5 H). Các điều kiện tách: Thiết bị: SFC 350; Cột: AS 250mmx50mm,10 μm; Pha động: A: CO₂ siêu tới hạn, B: EtOH (0,05%DEA) , A:B =65:35 ở 240ml/phút; Nhiệt độ cột: 38 °C; Áp suất phun: 10 Mpa (100 Bar); Nhiệt độ phun: 60 °C; Nhiệt độ thiết bị bốc hơi: 20 °C; nhiệt độ thiết bị Trimmer: 25 °C; Bước sóng: 220nm.

Bước 7. (3aS,7aS)-Benzyl 1-(2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Hỗn hợp chứa (3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat, đỉnh 2 (135 g, 0,52 mol), DIPEA (268 g, 2,1 mol) và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (88,7 g, 0,47 mol) trong n-BuOH (1L) được đun nóng đến 80 °C trong 3 giờ, TLC (Ete dầu hỏa/ether, 2:1) thể hiện rằng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô bằng bơm dầu ở 45 °C. Phần còn lại được phân đoạn giữa DCM (2L) và nước (1,5 L); Pha hữu cơ được rửa bằng nước (1 L) và nước muối (1 L), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra

(3aS,7aS)-benzyl 1-(2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (310 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,58 - 2,35 (m, 5 H) 2,90 - 3,28 (m, 2 H) 3,58 - 4,07 (m, 3 H) 4,35 (br s, 2 H) 5,16 (br s, 2 H) 6,46 - 6,85 (m, 1 H) 7,12 - 7,57 (m, 6 H) 11,87 (br s, 1 H).

Bước 8. 4-((3aR,7aS)-Octahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. Bổ sung Pd/C (12 g) trong khí quyển Ar vào bình hydro hóa Parr. Sau đó, dung dịch chứa (3aS,7aS)-benzyl 1-(2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (62 g, 0,15 mol) trong EtOH (1,2 L) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H_2 ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 65 °C trong 48 giờ, TLC (Ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn; hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH ấm và nước (tỷ lệ 1:1 thể tích/thể tích, 500 mLx2); dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (190 g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 9. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung cẩn thận từng giọt dung dịch acryloyl clo-rua (53,3 g, 0,59 mol) trong MeCN (150 mL) vào dung dịch chứa 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (150 g, 0,54 mol) trong dung dịch nước NaHCO_3 (150 g, 1,79 mol) trong H_2O (1,5 L) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 5:1) thể hiện rằng 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (500 mL*4) và các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (130 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,58 (s, 1H) 8,09-8,07 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H) 7,115(s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,69-5,85 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5 H).

Ví dụ 9: 1-((2S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-ethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-ethylpiperidin-1-carboxylat dạng racemic được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với hợp chất trung gian methyl. Hợp chất trung gian dạng racemic chứa các chất đồng phân cis làm thành phần chính như trong trường hợp đối với hợp chất trung gian methyl. Hỗn hợp racemic được tách thành bốn chất đồng phân tinh khiết về mặt quang học bằng phương pháp SFC bất đối, và thu được hai chất đồng phân cis dưới dạng đỉnh 3 và 4. Các điều kiện tách bằng phương pháp SFC điều chế: Cột: Chiralcel OJ-H 30×250mm; Pha động: 95/5 CO₂/metanol; Tốc độ dòng: 120ml/phút; Bước sóng: 210nm; điều kiện phân tích SFC: Cột: Chiralcel OJ-H 4,6×25mm; Pha động: 5-60% CO₂/metanol; Tốc độ dòng: 3ml/phút; Bước sóng: 210nm.

Điều chế các chất tương tự cuối cùng bằng cách sử dụng benzyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-ethylpiperidin-1-carboxylat tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh theo các quy trình tương tự như đối với các chất tương tự khác (xem Ví dụ 5). Do đó 1-((2S,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-ethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on được điều chế từ đỉnh 3 của sản phẩm tách từ 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-ethylpiperidin-1-carboxylat dạng racemic. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (br s, 1H), 8,11 (d, J=13,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=6,6, 21,4 Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,9 - 6,7 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,10 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,7 - 5,6 (m, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,07 (m, 2H), 2,90 (t, J=12,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,5 (m, 6H), 0,81 (m, 3H). LCMS (axit, chạy 3 phút): thời gian lưu 0,76 phút. LC/MS (M+H) = 300,25.

Ví dụ 10: 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bước 1. N-((3R,5R)-1-Benzyl-5-flopiperidin-3-yl)-2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Hỗn hợp chứa (3R,5R)-1-benzyl-5-flopiperidin-3-amin (được điều chế như mô tả trong *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 10, 2023 và *Org. Lett.* 2011, 13, 4442) (500 mg, 2,4 mmol), DIPEA (1,55 g, 12 mmol) và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (495 mg, 2,64 mmol) trong n-BuOH (35 mL) được đun nóng đến 130-140 °C qua đêm. LC-MS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. TLC (PE/EtOAc, 1:1) thể hiện rằng nguyên

liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn và sản phẩm mong muốn đã được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô trong chân không ở 45 °C. Phần còn lại được xử lý bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra N-((3R,5R)-1-benzyl-5-flopiperidin-3-yl)-2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (760 mg, 88,0 %) dưới dạng dầu. LC/MS (M+H) 360,2.

Bước 2. N-((3R,5R)-5-Flopiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào bình hydro hóa Parr khô 10% Pd/C (160 mg) khô trong khí quyển Ar tiếp theo là dung dịch chứa N-((3R,5R)-1-benzyl-5-flopiperidin-3-yl)-2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (940 mg, 2,61 mmol) trong MeOH (30 mL) và THF (6 mL). Hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 35 °C trong 72 giờ. LC-MS thể hiện rằng hầu hết nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn và sản phẩm mong muốn đã được tạo ra. Dung dịch phản ứng được lọc qua tấm Celite®, và bánh lọc được rửa bằng MeOH ba lần. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra N-((3R,5R)-5-flopiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (600 mg, 97,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,22 - 8,11 (m, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,03 (m, 1H), 6,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,13 (m, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 2,84 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,32 (br s, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 1H), 1,37 - 0,82 (m, 1H).

Bước 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bổ sung từng giọt acryl-Cl (85 mg, 0,93 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-((3R,5R)-5-flopiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (200 mg, 0,85 mmol) trong THF (12 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ (12 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (20 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL×2); lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel (MeOH: DCM, 0-8%) để tạo ra 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (130 mg,

53,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (br s, 1H), 8,13 (d, $J=18,8$ Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,80 (dd, $J=10,5$, 16,8 Hz, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,13 (dd, $J=2,3$, 16,6 Hz, 1H), 5,70 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 5,17 - 4,91 (m, 1H), 4,71 - 4,18 (m, 3H), 3,40 (d, $J=15,1$ Hz, 0,5H), 3,19 - 2,98 (m, 1H), 2,61 (t, $J=11,5$ Hz, 0,5H), 2,29 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 2,05 - 1,74 (m, 1H).

Ví dụ 11: 1-((3R,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bước 1. rac-(3R,4S)-tert-Butyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat. Bổ sung DIPEA (903 mg, 6,999 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa rac-(3R,4S)-tert-butyl 3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat (được điều chế như mô tả trong WO2011029046) (500 mg, 2,333 mmol) và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (483 mg, 2,566 mmol, 1,1 đương lượng) trong n-BuOH (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và đun nóng đến 140 °C qua đêm. Sau khi LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (50 mL) và pha loãng bằng nước (50 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (50 mL $\times$ 1), và các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/PE = 8% ~ 50%) để tạo ra rac-(3R,4S)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (rac-trans, 563 mg, 66 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11,92 (br s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 4,40 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 4,08-3,65 (m, 2H), 2,98 - 2,63 (m, 2H), 1,90 - 1,60 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,11 - 1,05 (m, 3H).

Bước 2. Rac-(3R,4S)-tert-Butyl 3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat. Bổ sung vào bình hydro hóa Parr khô, Pd/C khô (100 mg) trong khí quyển N_2 . Dung dịch chứa rac-(3R,4S)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (560 mg, 1,531 mmol) trong MeOH/THF (30 mL/10 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được đun nóng đến 40 °C trong H_2 ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) trong 2 ngày. Sau khi LCMS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra rac-(3R,4S)-tert-

butyl 3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (520 mg, 93 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) = 332,2.

Bước 3. Rac-N-((3R,4S)-4-Methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bỏ sung HCl 4,0M/dioxan (15 mL) vào dung dịch chứa rac-(3R,4S)-tert-butyl 3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (520 mg, 1,531 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Sau khi LCMS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra rac-N-((3R,4S)-4-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (410 mg, 100 %) dưới dạng chất rắn. LC/MS (M+H) = 232,2.

Bước 4. rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bỏ sung acryloyl clorua (152 mg, 1,683 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa rac-N-((3R,4S)-4-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (410 mg, 1,530 mmol) trong THF (20 mL) và NaHCO₃ bão hòa (15 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi TLC (EtOAc/MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), và chiết bằng EtOAc (50 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (MeOH/EtOAc, 2%~10%) và đông khô để tạo ra rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (150 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,08 (d, J=15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,81 (dt, J=10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,12 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 0,5H), 2,89 - 2,77 (m, 0,5H), 2,71 - 2,60 (m, 0,5H), 2,46 - 2,28 (m, 0,5H), 1,82 (d, J=12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J=6,0, 12,3 Hz, 3H), LCMS (M+H) = 286,1.

Bước 5. 1-((3R,4S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 1) và 1-((3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 2). rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (120 mg) được tách bằng phương pháp SFC bất đối (Chiral Pak-AD (250 x 30 mm, 5μm), 30% EtOH

(0,05% NH₃ trong H₂O) trong CO₂) để tạo ra cặp chất đồng phân đối ảnh, (Đỉnh 1, 47,8 mg) và (Đỉnh 2, 48,2 mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng, hóa lập thể tuyệt đối được gán tùy ý.

Dữ liệu của đỉnh 1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,08 (d, J=15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,81 (dt, J=10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,12 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 0,5H), 2,89 - 2,77 (m, 0,5H), 2,71 - 2,60 (m, 0,5H), 2,46 - 2,28 (m, 0,5H), 1,82 (d, J=12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J=6,0, 12,3 Hz, 3H), LCMS (M+H) = 285,9.

Dữ liệu của đỉnh 2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,08 (d, J=15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,81 (dt, J=10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,12 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 0,5H), 2,89 - 2,77 (m, 0,5H), 2,71 - 2,60 (m, 0,5H), 2,46 - 2,28 (m, 0,5H), 1,82 (d, J=12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J=6,0, 12,3 Hz, 3H), LCMS (M+H) = 285,9.

Ví dụ 12: (R)-1-(3-((7H-Pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bước 1. (R)-tert-Butyl 3-((7-tosyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung DIPEA (6,0 mL, 1,2 đương lượng) và tert-butyl este của axit (R)-3-amino piperidin-1-carboxylic (6,82 g, 1,2 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa 4-clo-7-tosyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (8,73 g, 28,4 mmol) trong n-Butanol (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 70°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit cỡ 100-200 mesh, 0-3% MeOH trong DCM) để thu được (R)-tert-butyl 3-((7-tosyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (5,6 g, 42%). LC/MS (M+H) = 472,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 - 1,30 (m, 4 H) 1,33 (br s, 9 H) 1,49 - 1,94 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 3,37 (br s, 2 H) 3,67 (d, J=12,88 Hz, 1 H) 4,09 - 4,21 (m, 1 H) 6,39 (d, J=4,10 Hz, 1 H) 7,10 - 7,29 (m, 2 H) 7,42 (d, J=4,10 Hz, 1 H) 7,92 - 8,07 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H).

Bước 2. (R)-tert-Butyl 3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung LiOH·H₂O (2,99g, 125 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch có

khuấy chứa (R)-tert-butyl 3-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (29,4g, 62mmol) trong MeOH (96 mL), THF (96 mL) và nước (96mL). Hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dung môi hữu cơ được làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp nước này được làm cho có tính axit nhẹ và sau đó được chiết bằng etyl axetat (4 x 150 mL). Các phân đoạn hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit cỡ 100-200 mesh, 0-2% MeOH trong DCM) để tạo ra 8,5g (70%) (R)-tert-butyl 3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LC/MS(M+H) 318,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (br s, 9 H) 1,58 - 1,87 (m, 3 H) 2,04 (dd, J=8,39, 4,10 Hz, 1 H) 3,35 - 3,56 (m, 2 H) 3,75 - 3,91 (m, 2 H) 4,22 - 4,38 (m, 1 H) 5,18 (br s, 1 H) 6,33 - 6,47 (m, 1 H) 7,11 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,19 (br s, 1 H).

Bước 3. (R)-N-(Piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bỏ sung từng giọt HCl 4M trong dioxan (60 mL) vào dung dịch có khuấy chứa (R)-tert-butyl 3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat trong dioxan (40 mL). Phản ứng được khuấy trong ~1 giờ và sau đó pha loãng bằng diethyl ete để tạo ra chất rắn, mà được lọc và thu gom. Chất rắn này được làm khô ở độ chân không cao để tạo ra muối HCl của (R)-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (4,6 g, 92%). LC/MS (M+H) = 218,2. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,70 - 2,31 (m, 4 H) 2,94 - 3,18 (m, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 3,64 (dd, J=12,68, 4,10 Hz, 1 H) 4,31 - 4,47 (m, 1 H) 6,78 (d, J=3,51 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=3,90 Hz, 1 H) 8,24 - 8,35 (m, 1 H).

Bước 4. (R)-1-(3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung DCM (30 mL), EtOH (3 mL) và TEA (2,11 mL, 4,4 đương lượng) vào bình đáy tròn chứa muối HCl của (R)-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (1,0 g, 3,44 mmol). Sau 30 phút, acryloyl clorua trong 20 ml DCM được bỏ sung từng giọt và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước và các lớp được tách. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô (~900 mg). Nguyên liệu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, DCM/MeOH) để tạo ra (R)-1-(3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (310 mg, 33%).

LC/MS (M+H) = 272,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 - 2,12 (m, 3 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 2,89 - 3,18 (m, 2 H) 3,92 - 4,22 (m, 2 H) 4,55 (d, $J=12,10$ Hz, 1 H) 5,47 - 5,75 (m, 1 H) 5,97 - 6,20 (m, 1 H) 6,60 (br s, 1 H) 6,65 - 6,90 (m, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 7,25 (d, $J=6,63$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=14,44$ Hz, 1 H) 11,50 (br s, 1 H).

Ví dụ 13: 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxyletyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bước 1. (+)-(2S,5R)-Benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat và (-)-(2R,5S)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat. (2S,5R)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat (Ví dụ 5, bước 5, 10 g) dạng racemic được tinh chế bằng SFC bất đối (xenuloza-2; CO_2/MeOH -0,2% NH_3/EtOH) để tạo ra đỉnh 1: (2R,5S)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,09$ ($c = 1,1$, MeOH). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (br s, 3H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (d, $J=8,28\text{Hz}$, 1H), 3,00 (br s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,11 (d, $J=7,03\text{Hz}$, 3H). Đỉnh 2: (2S,5R)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7,09$ ($c = 1,1$, MeOH). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (br s, 3H), 7,24 - 7,49 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (d, $J=8,28\text{Hz}$, 1H), 3,00 (br s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,11 (d, $J=7,03\text{Hz}$, 3H).

Bước 2. (2S,5R)-Benzyl 5-((5-(2-metoxyletyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa 4-clo-5-(2-metoxyletyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin, (+)-(2S,5R)-benzyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat và bazơ Hunig trong n-BuOH được kết hợp và đun nóng đến 90°C qua đêm. Ngưng đun nóng hỗn hợp và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng cột CombiFlash® (cột vàng 24g, 0 đến 50% EA trong Hept) để tạo ra 264 mg (2S,5R)-benzyl 5-((5-(2-metoxyletyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 578,5.

Bước 3. 5-(2-Metoxyletyl)-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào bình phản ứng Parr (2S,5R)-benzyl 5-((5-(2-metoxyletyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (trong 10 mL EtOH) và $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (126 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong H_2 ở áp suất 0,172 MPa (25 psi) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua Celite® và dung môi được loại bỏ để tạo ra 190 mg 5-(2-metoxyletyl)-N-

((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng bột màu trắng. LC/MS (M+H): 444,4.

Bước 4. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxetyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung bazơ Hunig vào dung dịch chứa 5-(2-metoxetyl)-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin clorofom (5 mL). Dung dịch này được làm mát đến 0 °C và acryloyl clorua được bỏ sung vào. Sau 30 phút, phản ứng được xác định là đã hoàn thành bằng LC/MS, và NaHCO₃ được bỏ sung vào. Phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Pha hữu cơ được tách và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng CombiFlash® (20 đến 100 EA trong heptan) để tạo ra 210 mg 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxetyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

LC/MS (M+H): 498,4.

Bước 5. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. 1-((2S,5R)-5-((5-(2-Metoxetyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (200 mg) được hòa tan trong 3 mL THF. Dung dịch chứa TBAF (1 M trong THF, 0,804 mL, 2 đương lượng) được bỏ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng 10mL EtOAc. Dung dịch này được rửa bằng NH₄Cl (10%), nước muối và (Na₂SO₄) khan. Hỗn hợp này được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng cột CombiFlash® (cột vàng 12g, 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra 100 mg 1-((2S,5R)-5-((5-(2-metoxetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. LC/MS (M+H) = 344,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,10-6,07 (m, 1H) 5,68-5,66 (m, 1H) 3,61-3,57 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 3H), 1,87-1,56 (m, 5H), 1,22-1,18 (m, 3H).

Ví dụ 14: 1-((3R,5S)-3-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (không đối xứng và rac-cis)

Bước 1: tert-Butyl (5-methylpyridin-3-yl)carbammat. Dung dịch chứa 5-methylpyridin-3-amin (20 g, 185 mmol) và (Boc)₂O (44,4 g, 203,5 mmol) trong THF (360 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. TLC (PE/ EtOAc, 1:1) thể hiện rằng phản

ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và nghiền tinh chế bằng MTBE để tạo ra tert-butyl (5-methylpyridin-3-yl)carbamate (26,4 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Bước 2. rac-cis/trans- tert-Butyl (5-methylpiperidin-3-yl)carbamate. Bổ sung vào bình hydro hóa khô, PtO_2 (3,0 g) trong khí quyển N_2 . Dung dịch chứa hợp chất 2 (26,4 g, 127 mmol) trong CH_3COOH (300 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được đun nóng đến 50°C trong H_2 ở áp suất 0,379 MPa (55 psi) trong 5 ngày. ^1H NMR thể hiện rằng hầu hết nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi trong điều kiện độ chân không cao để tạo ra rac-cis/trans- tert-butyl (5-methylpiperidin-3-yl)carbamate (27,3 g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS ($M+H$) 214,2.

Bước 3. rac-cis/trans-Benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-methylpiperidin-1-carboxylate. Bổ sung NaHCO_3 (40,53 g, 482 mmol, 3,8 đương lượng) vào dung dịch chứa rac-cis/trans- tert-butyl (5-methylpiperidin-3-yl)carbamate (27,3 g, 127 mmol) trong THF (200 mL) và H_2O (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. CbzCl (26 g, 152 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. TLC (PE/EtOAc, 2:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE/EtOAc, 8:1 ~ 4:1) để tạo ra rac-cis/trans - benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-methylpiperidin-1-carboxylate (20 g, 45 %, chứa một ít rượu benzylic) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS ($M+H$) 348,2.

Bước 4. rac-cis/trans-Benzyl 3-amino-5-methylpiperidin-1-carboxylate. Bổ sung từng giọt HCl (g)/dioxan (50 mL, 4M) vào dung dịch chứa rac-cis/trans - benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-methylpiperidin-1-carboxylate (20 g, 57,4 mmol) trong DCM (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. LCMS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và lọc, và sau đó nghiền tinh chế bằng MTBE để tạo ra rac-cis/trans-benzyl 3-amino-5-methylpiperidin-1-carboxylate (5,8 g, 43%, 0,817 mol HCl) dưới dạng chất rắn màu xám. ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,50 - 4,39 (m,

1H), 4,12 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 1H), 3,74 - 3,43 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,82 - 2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (d, J=11,3 Hz, 1H), 1,78 - 1,58 (m, 1H), 1,30 (s, 1H), 1,25 - 1,05 (m, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 3H), LCMS (M+H) = 248,9.

Bước 5. rac-cis-(3R,5S)-Benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat và rac-trans-(3R,5R)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat. Bổ sung DIPEA (7,248 g, 56,184 mmol, 4,0 đương lượng) vào hỗn hợp chứa rac-cis/trans - benzyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (được điều chế tương tự như mô tả trong WO201102904)) (4 g, 14,046 mmol) và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (2,9 g, 15,451 mmol, 1,1 đương lượng) trong n-BuOH (70 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 140 °C trong 30 giờ. Sau khi LCMS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (150 mL), và pha loãng bằng nước (150 mL) và pha hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (150 mL×2), và các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (PE/EtOAc, 6:1 đến 2:1) để tạo ra rac-cis-(3R,5S)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (rac-cis, điểm 2 trên đĩa TLC-độ phân cực cao, 1,934 g, 34 %) và rac-trans-(3R,5R)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (rac-trans, điểm 1 trên đĩa TLC-độ phân cực thấp, 559 mg, 10 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. Định 2: rac-cis-(3R,5S)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (rac-cis): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (br s, 1H), 7,70 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,24 (m, 5H), 7,09 (br s, 1H), 6,58 (br s, 1H), 5,21 - 5,01 (m, 2H), 4,33 (br s, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,17 (d, J=5,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,67 (br s, 1H), 1,29 - 1,13 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Định 1: rac-trans-(3R,5R)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (rac-trans): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (br s, 1H), 7,63 - 6,59 (m, 8H), 5,05 (d, J=16,8 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,35 - 3,95 (m, 2H),

3,86 - 3,51 (m, 2H), 3,11 - 2,64 (m, 1H), 2,19 (br s, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,56 (br s, 1H), 0,91 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Bước 6. rac-cis-N-((3R,5S)-5-Metylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin
Bổ sung vào bình hydro hóa Parr khô, Pd/C khô (500 mg) trong khí quyển N₂. Sau đó, dung dịch chứa rac-cis-(3R,5S)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (rac-cis, 1,934 g, 4,835 mmol) trong CH₃OH/THF (60 mL/20 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 40 °C trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) trong 3 ngày. Sau khi LCMS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành và nguyên tử Cl được loại bỏ, hỗn hợp phản ứng được lọc, và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra rac-cis-N-((3R,5S)-5-metylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (rac-cis, 1,4 g, 100 %) dưới dạng chất rắn màu hồng. LC/MS (M+H) = 231,2.

Bước 7. rac-cis-1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung từ từ acryloyl clorua (149 mg, 1,643 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa rac-cis-N-((3R,5S)-5-metylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (400 mg, 1,494 mmol) trong THF (20 mL) dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (15 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi TLC (EtOAc/ MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (80 mL), và chiết bằng EtOAc (80 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc/ MeOH, 10:1) để tạo ra rac-cis- 1-((3R,5S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (300 mg, 71 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (br s, 1H), 8,10 (d, J=14,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,12 (dd, J=8,9, 16,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J=10,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 4,03 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,58 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,19 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,05 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,17 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 3H), LCMS (M+H) 285,9.

Bước 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on và 1-((3S,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. rac-cis-1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on được tách bằng SFC bất đối (AD, 250 mm x 30 mm, 20 μ m, 35% MeOH/NH₄OH, 80 ml/phút) để tạo ra 1-((3R,5S)-3-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 1) và 1-((3S,5R)-3-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 2).

Đỉnh 1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,10 (d, J=14,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,86 (td, J=11,4, 16,4 Hz, 1H), 6,57 (br s, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,70 (t, J=10,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,03 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,14 (m, 1H), 2,06 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,63 (br s, 1H), 1,39 - 1,17 (m, 1H), 0,99 - 0,87 (m, 3H), LCMS (M+H) = 285,9. Đỉnh 2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,10 (d, J=14,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,12 (dd, J=7,8, 16,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,71 (d, J=11,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,30 (m, 1H), 4,03 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,81 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 1H), 2,06 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,38 - 1,18 (m, 1H), 0,99 - 0,88 (m, 3H), LCMS (M+H) 285,9.

Ví dụ 15: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-flopyridin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (2S,4R)-metyl 1-benzyl-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat. Lần lượt bổ sung Et₃N (78 g, 772 mmol, 4 đương lượng) và BnBr (39,5 g, 231 mmol, 1,2 đương lượng) ở 0 °C vào dung dịch có khuấy chứa (2S,4R)-metyl 4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (35 g, 193 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (300 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng natri cacbonat bão hòa (200 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (MeOH/ EtOAc, 0% đến 10%) để tạo ra (2S,4R)-metyl 1-benzyl-4-hydroxypyrolidin-2-carboxylat (30 g, 66%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 2,16 - 2,39 (m, 1 H) 2,42 - 2,65 (m, 2 H) 3,18 - 3,37 (m, 2 H) 3,60 (d, J=13,05 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,03 (d, J=13,05 Hz, 1 H) 4,97 - 5,23 (m, 1 H) 7,22 - 7,39 (m, 5 H).

Bước 2. (2S,4S)-Metyl 1-benzyl-4-flopyrolidin-2-carboxylat. Bổ sung DAST (10,2 g, 63,4 mmol, 2,5 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa (2S,4R)-metyl 1-benzyl-4-

hydroxypyrolidin-2-carboxylat (6 g, 25,37 mmol, 1 đương lượng) trong DCM khan (100 mL) ở -78 °C trong N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 0,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat, 1:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng natri cacbonat bão hòa (200 ml). Pha hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết lại bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô, sản phẩm thô được tinh chế bằng sp1 (EtOAc/ete dầu hỏa, 10% đến 80%) để tạo ra (2S,4S)-metyl 1-benzyl-4-flopyrolidin-2-carboxylat (2 g, 34%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2,20 - 2,37 (m, 1 H) 2,43 - 2,67 (m, 2 H) 3,22 - 3,35 (m, 2 H) 3,60 (d, J=13,30 Hz, 1 H) 3,67 - 3,75 (m, 3 H) 4,03 (d, J=13,05 Hz, 1 H) 4,99 - 5,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,38 (m, 5 H).

Bước 3. ((2S,4S)-1-Benzyl-4-flopyrolidin-2-yl)metanol. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa (2S,4S)-metyl 1-benzyl-4-flopyrolidin-2-carboxylat (8 g, 33,7 mmol, 1 đương lượng) trong THF khan (50 mL) ở 0 °C vào dung dịch có khuấy chứa LiAlH₄ (1,28 g, 33,7 mmol, 1 đương lượng) trong THF khan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Sau khi TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat, 4:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0 °C và sau đó dập tắt bằng nước (1,3 ml), dung dịch NaOH 15 % (1,3 ml) và nước (3,9 ml). MgSO₄ (5 g) được bổ sung và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sp1 (EtOAc/ete dầu hỏa, 40% đến 100%) để tạo ra (2S,4S)-1-benzyl-4-flopyrolidin-2-yl)metanol (6 g, 70%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2,09 - 2,51 (m, 3 H) 2,62 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 2,80 (t, J=6,53 Hz, 1 H) 3,13 - 3,35 (m, 2 H) 3,49 (t, J=9,79 Hz, 1 H) 3,77 (dd, J=11,04, 3,01 Hz, 1 H) 4,05 (d, J=13,05 Hz, 1 H) 4,94 - 5,16 (m, 1 H) 7,22 - 7,39 (m, 5 H).

Bước 4. (3R,5S)-3-Azido-1-benzyl-5-flopiperidin và (2S,4S)-2-(azidometyl)-1-benzyl-4-flopyrolidin. Bổ sung n-Bu₄NN₃ (5,96 g, 21 mmol, 1,1 đương lượng) và XtalFluor® (4,8 g, 21 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch có khuấy chứa (2S,4S)-1-benzyl-4-flopyrolidin-2-yl)metanol (4 g, 19 mmol, 1 đương lượng) trong DCM khan (200 mL) ở -78 °C trong điều kiện bảo vệ bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 6 giờ. Sau khi TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat, 4:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã

được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaOH 15% (30 ml), và cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (EtOAc/ete dầu hỏa, 0% đến 20%) để tạo ra hỗn hợp chứa (3R,5S)-3-azido-1-benzyl-5-flopiperidin và (2S,4S)-2-(azidometyl)-1-benzyl-4-flopyrolidin (2,2 g, 50%) dưới dạng dầu màu vàng. Hỗn hợp này được tách bằng SFC (ChiralPak AD, 300 x 50 mm, 10 μ m, 15% MeOH/NH₄OH, 180 ml/phút) để tạo ra (3R,5S)-3-azido-1-benzyl-5-flopiperidin (1,2 g) và (2S,4S)-2-(azidometyl)-1-benzyl-4-flopyrolidin (1 g) dưới dạng dầu màu vàng. (3R,5S)-3-azido-1-benzyl-5-flopiperidin: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,48 - 1,67 (m, 1 H) 2,04 - 2,22 (m, 2 H) 2,34 (br s, 4 H) 2,58 - 2,90 (m, 2 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 2 H) 4,55 - 4,82 (m, 1 H) 7,19 - 7,41 (m, 5 H).

Bước 5. (3R,5S)-1-Benzyl-5-flopiperidin-3-amin. Bổ sung từng phần PPh₃ (2,35 g, 90 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa (3R,5S)-3-azido-1-benzyl-5-flopiperidin (1,4 g, 5,9 mmol, 1 đương lượng) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó thêm nước (0,7 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này và đun nóng đến 60 °C trong 10 giờ. Sau khi TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat, 4:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô, và tinh chế bằng sp1 (MeOH/ CH₂Cl₂ 0% đến 10%) để tạo ra (3R,5S)-1-benzyl-5-flopiperidin-3-amin (1,1 g, 80%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (M+H) = 209,2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,37 - 1,53 (m, 1 H) 1,99 (t, J=9,41 Hz, 1 H) 2,12 - 2,36 (m, 2 H) 2,70 (d, J=10,29 Hz, 1 H) 2,82 - 3,01 (m, 2 H) 3,53 - 3,62 (m, 2 H) 4,55 - 4,77 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 5 H).

Bước 6. N-((3R,5S)-1-Benzyl-5-flopiperidin-3-yl)-2-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Hỗn hợp chứa (3R,5S)-1-benzyl-5-flopiperidin-3-amin (300 mg, 1,44 mmol), DIPEA (929 mg, 7,2 mmol) và 2,4-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (297 mg, 1,59 mmol) trong n-BuOH (10 mL) được đun nóng đến 130-140 °C qua đêm. Sau khi LC-MS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô trong chân không ở 45 °C. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và rửa bằng nước (20 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (30 mL). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (EtOAc/ete dầu hỏa, 10% đến 80%) để tạo ra N-((3R,5S)-1-benzyl-5-flopiperidin-

3-yl)-2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (300 mg, 65 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) = 359,2.

Bước 7. N-((3R,5S)-5-Flopiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bỏ sung vào bình hydro hóa Parr khô, 10% Pd/C khô (50 mg) được bỏ sung trong khí quyển Ar. Dung dịch chứa N-((3R,5S)-1-benzyl-5-flopiperidin-3-yl)-2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (300 mg, 0,84 mmol) trong MeOH (20 mL) được bỏ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 35 °C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite®, và bánh lọc được rửa bằng MeOH ba lần. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra N-((3R,5S)-5-flopiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (200 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,74 - 1,28 (m, 1 H) 1,94 - 2,11 (m, 1 H) 2,31 - 2,46 (m, 1 H) 2,96 (dd, J=12,17, 8,41 Hz, 1 H) 3,43 - 3,56 (m, 2 H) 4,12 (br s, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,86 - 5,12 (m, 1 H) 6,62 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,12 (br s, 1 H) 7,53 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,06 - 8,19 (m, 1 H) 11,61 (br s, 1 H).

Bước 8. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bỏ sung cẩn thận từng giọt acryloyl clorua (42 mg, 0,468 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa N-((3R,5S)-5-flopiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,424 mmol) trong THF (3 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ (3 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL×2); các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel (MeOH/DCM, 0% đến 8%) để tạo ra 1-((3R,5S)-3-((7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (60 mg, 50 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng này được tinh chế tiếp bằng RP-HPLC để tạo ra sản phẩm tinh khiết (25,7 mg). HPLC: Cột: DIKMA Diamonsil(2) C₁₈ 200x20mm*5μm; Pha động: 0% MeCN (0,225% FA) trong nước (0,225% FA) đến 10% MeCN (0,225% FA) trong nước (0,225% FA). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,75 - 2,13 (m, 1 H) 1,82 - 2,12 (m, 1 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 3,25 (br s, 1 H) 4,27 (br s, 3 H) 4,61 - 4,88 (m, 1 H) 5,67 (d, J=9,03 Hz, 1 H) 6,10 (dd,

$J=16,81$, $2,26$ Hz, 1 H) $6,52$ (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) $6,64 - 6,82$ (m, 1 H) $6,90$ (d, $J=7,03$ Hz, 1 H) $7,08$ (br s, 1 H) $8,15$ (s, 1 H) $11,35$ (br s, 1 H).

Ví dụ 16:1-((1R,2R,5R)-2-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. Rac-N-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Dung dịch chứa 4-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, 8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-amin (Pharmablock), và DIEA trong 1-butanol (30 mL) được đun nóng đến 80°C qua đêm. LCMS thể hiện rằng pyrolopyrimidin đã được tiêu thụ, và sẹ ion hóa phù hợp với sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, và nguyên liệu thô được phân đoạn giữa etyl axetat (10 mL) và nước (20 mL). Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng ete để tạo ra 6g rac-N-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. LC/MS ($M+H$) = 412,1.

Bước 2. N-((1R,2R,5S)-8-Azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung NaHCO_3 (10 đương lượng, 97,2 mmol, 8,25 g mg) trong DCE (50 mL) tiếp theo là 1-cloetyl clorofomat (10 đương lượng, 10,6 mL, 97,2 mmol) vào dung dịch chứa rac-N-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (4,0 g, 9,72 mmol) trong DCE (50 mL) ở 0°C . Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 50°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào Na_2CO_3 (2N) và các pha hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hòa tan trong EtOH (120 mL) và đun hồi lưu trong 4 giờ. Tất cả các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được xử lý bằng DCM và Na_2CO_3 (dung dịch nước). Pha hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ hỗn hợp được làm khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ để tạo ra 4,0 g sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng CombiFlash® (cột vàng 40g, 0 đến 10% NH_3 2M trong MeOH trong DCM) để tạo ra 2 g N-((1R,2R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]oc-tan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dạng raxemic. LC/MS ($M+H$) = 398,1 ($M+H$), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 8,08-

8,02 (m, 2H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,57-6,52 (m, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,76 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,03-1,26 (m, 9H). N-((1R,2R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dạng raxemic (1g) được tinh chế bằng SFC bất đối để tạo ra 400 mg hai đỉnh: chất đồng phân đối ảnh 1 (đỉnh 1): N-((1R,2R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và chất đồng phân đối ảnh 2 (đỉnh 2): N-((1S,2S,5R)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Cột: Chiral Tech AS-H 250 mm x 21,2 mm 5um đẳng dòng; Điều kiện: Pha động A: 80% CO₂; Pha động B: 20%; Metanol+0,2%NH₄OH; Phát hiện 210 nM; Chảy: 80,0 ml/phút; đối áp: 12 MPa (120 Bar).

Bước 3. 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DIPEA vào dung dịch chứa N-((1R,2R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (đỉnh 1) trong clorofom (10 mL). Dung dịch này được làm mát đến 0 °C và acryloyl clorua (trong 1mL CHCl₃) được bổ sung trong 5 phút. Phản ứng được khuấy trong 30 phút. Na₂CO₃ (10%; 5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ và pha hữu cơ được tách và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại (300mg) được tinh chế bằng CombiFlash®(cột vàng 12g, 20 đến 100% EA trong Hept) để tạo ra 208 mg 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on. LC/MS (M+H): 452,2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,50-6,41 (m, 2H), 5,80-5,71 m, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,69-4,60 (br s, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01-1,53 (m, 8H).

Bước 4. 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on. Hợp chất 1-((1R,2R,5R)-2-((7-Tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on (200 mg) được hòa tan trong 5 mL THF. TBAF (1M trong THF, 1,9 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60 °C trong 48 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được xử lý bằng EtOAc và NH₄Cl (10%) (mỗi chất 5 mL). Các lớp được tách và pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng NH₄Cl (10%) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Phân đoạn hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và

dung môi được loại bỏ để tạo ra 200 mg sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra 90 mg sản phẩm. Sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng CombiFlash® (cột vàng 12g, 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra 55 mg 1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on. LC/MS (M+H) 298,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11,58-11,47 (m, 1H) 8,44-8,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,61-6,42 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H) 5,11-5,04 (m, 1H) 4,84-4,82 (m, 1H), 4,48-4,30 (m, 1H), 2,17-1,69 (m, 8H).

Ví dụ 17: 1-((3R,5S)-3-(7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3S,5S)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-ol. (3S,5S)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-ol (3,6 g, 11,196 mmol) được hấp thụ trong EtOH (30 ml) và dung dịch etanol được đuổi khí bằng argon trong 15 phút sau đó 10% Pd/C (400 mg) được bổ sung và hỗn hợp thu được được hydro hóa bằng cách sử dụng bóng khí hydro trong 16 giờ. Sau khi TLC (5% MeOH trong DCM) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite®, và dịch lọc được cô đặc để thu được 3g (3S,5S)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-ol thô dưới dạng dầu màu vàng nhạt. (3S,5S)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-ol thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2. (3S,5S)-tert-Butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Bổ sung TEA (3,12 ml, 22,385 mmol) và Boc₂O (3,086 ml, 13,431 mmol) trong dung dịch DCM (4 ml)) vào dung dịch có khuấy chứa (3S,5S)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-ol (2,59 g, 11,192 mmol) trong DCM (19 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ phòng trong 45 phút. Sau khi TLC (70% EtOAc trong hexan) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (20 ml) và chiết bằng DCM (2 x 50 ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng CombiFlash® (EtOAc/hexan, 100% hexan đến 35% EtOAc trong hexan) để tạo ra 3,2 g (86%) (3S,5S)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,03 - 0,10 (m, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 1,45 (s, 9 H) 1,68 (br

s, 1 H) 1,78 - 1,88 (m, 1 H) 3,08 (br s, 1 H) 3,39 (br s, 2 H) 3,57 (dd, $J=13,69$, 3,42 Hz, 1 H) 3,87 - 4,11 (m, 2 H).

Bước 3. (3S,5S)-tert-Butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((methylsulfonyl)oxy) piperidin-1-carboxylat. Bổ sung TEA (4,414 ml, 31,671 mmol) tiếp theo là mesyl clorua (1,06 ml, 13,724 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (3S,5S)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat (3,5 g, 10,557 mmol) trong DCM (25 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho khuấy trong 4 giờ. Sau khi TLC (30% EtOAc trong hexan) cho thấy đã chuyển hóa hết, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết bằng DCM (2 x 75 ml). Các phân đoạn hữu cơ hỗn hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra 4,5g (3S,5S)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((methylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat thô dưới dạng dầu màu vàng nhạt, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,08 (d, $J=1,47$ Hz, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,33 - 1,49 (m, 9 H) 1,85 (br s, 1 H) 2,09 (br s, 1 H) 2,90 - 3,08 (m, 4 H) 3,40 (br s, 1 H) 3,59 - 3,86 (m, 2 H) 3,95 (br s, 1 H) 4,94 (br s, 1 H).

Bước 4. (3R,5S)-tert-Butyl 3-azido-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung NaN_3 (2,057 g, 31,639 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (3S,5S)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((methylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (4,32 g, 10,546 mmol) trong DMF (35 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 100 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để loại bỏ DMF và phần còn lại được hấp thụ vào EtOAc (200 ml) và rửa bằng nước (3 x 50 ml). Các phân đoạn hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi được xử lý bằng CombiFlash® (EtOAc/hexan, 100% hexan đến 20 % EtOAc trong hexan) tạo ra 1,9 g (51%) (3R,5S)-tert-butyl 3-azido-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,04 - 0,10 (m, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,40 - 1,46 (m, 9 H) 1,48-1,45 (m, 1 H) 2,26 (d, $J=12,23$ Hz, 1 H) 2,36 - 2,60 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 1 H) 3,49 - 3,65 (m, 1 H) 3,88 - 4,36 (m, 2 H).

Bước 5. (3R,5S)-tert-Butyl 3-amino-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung H_2O (0,671 ml, 37,303 mmol) và PPh_3 (2,097 g, 7,993 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (3R,5S)-tert-butyl 3-azido-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy) piperidin-1-carboxylat (1,9 g, 5,329 mmol) trong THF (100 ml). Hỗn hợp phản ứng

được đun hồi lưu trong 16 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silic oxit cỡ 100-200 và MeOH/DCM làm chất rửa giải (100% DCM đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra 1,52 g (86%) (3R,5S)-tert-butyl 3-amino-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,07 (d, $J=0,98$ Hz, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,20 - 1,31 (m, 1 H) 1,44 (s, 9 H) 2,07 (s, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 1 H) 2,60 - 2,71 (m, 1 H) 2,81 (m, $J=9,30$, 9,30 Hz, 1 H) 3,53 - 3,69 (m, 1 H) 3,78 - 3,97 (m, 2 H).

Bước 6. (3S,5R)-tert-Butyl 3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-5-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung 4-clo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (1,698 g, 5,518 mmol) và DIPEA (1,642 ml, 9,197 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (3R,5S)-tert-butyl 3-amino-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,52 g, 4,598 mmol) trong n-Butanol (10 ml). Hỗn hợp thu được được đun hồi lưu trong 36 giờ, và sau đó các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng CombiFlash® (EtOAc/hexan làm chất rửa giải, 100% hexan đến 60% EtOAc trong hexan) để tạo ra 2g (72%) (3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-5-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,09 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 1,12 - 1,58 (m, 10 H) 2,13 (d, $J=10,76$ Hz, 1 H) 2,33 (br s, 3 H) 2,80 - 3,00 (m, 1 H) 3,53 - 3,92 (m, 3 H) 3,98 - 4,13 (m, 2 H) 6,61 - 6,88 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 7,59 (br s, 2 H) 7,96 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 8,25 (s, 1 H).

Bước 7. N-((3R,5S)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào dung dịch có khuấy chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-5-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (1 g, 1,662 mmol) trong DCM (10 ml) ở 0 °C được bổ sung TFA (0,763 ml, 9,969 mmol). Hỗn hợp phản ứng được để cho trở về nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NaHCO_3 (10 ml) và chiết bằng DCM (2 x 30 ml). Các phân đoạn hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra nguyên liệu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng CombiFlash® bằng cách sử dụng (MeOH/DCM, 100% DCM đến 8% MeOH trong DCM) để tạo ra 520 mg (62%) N-((3R,5S)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-3-

yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,03 (s, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 1,25 (br s, 2 H) 1,32 - 1,43 (m, 1 H) 2,01 - 2,20 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,80 - 3,05 (m, 2 H) 3,53 - 3,70 (m, 1 H) 4,05 (m, 1 H) 6,88 (d, 1 H) 7,43 (d, 2 H) 7,50 - 7,62 (m, 2 H) 7,96 (s, 2 H) 8,21 (s, 1 H).

Bước 8. 1-((3S,5R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung TEA (0,437 ml, 3,109 mmol) và acryloyl clorua (0,084 ml, 1,036 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-((3R,5S)-5-((tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy)piper-idin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (520 mg, 1,036 mmol) trong DCM (20 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được để cho khuấy ở 0°C trong 30 phút. Phản ứng được ngừng bằng nước (10 ml) và chiết bằng DCM (2 x 50 ml). Các phân đoạn hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng CombiFlash® (EtOAc/hexan, 100% hexan đến 70% EtOAc trong hexan) để tạo ra 450 mg 1-((3S,5R)-3-((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,08 (br s, 6 H) 0,81 - 0,91 (m, 9 H) 1,53 - 1,66 (m, 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,69 - 2,98 (m, 1 H) 3,60 - 3,81 (m, 1 H) 3,86 - 4,07 (m, 1 H) 4,10 - 4,25 (m, 1 H) 4,35 - 4,50 (m, 1 H) 5,59 - 5,74 (m, 1 H) 6,00 - 6,15 (m, 1 H) 6,67 - 6,80 (m, 1 H) 6,86 (m, 1 H) 7,43 (d, 2 H) 7,58 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,79 (m, 1 H) 7,96 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 8,21 - 8,30 (m, 1 H).

Bước 9. 1-((3S,5R)-3-Hydroxy-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung TBAF 1M trong THF (1,21 ml, 1,21 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 1-((3S,5R)-3-((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (450 mg, 0,81 mmol) trong THF (5 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được để cho trở về nhiệt độ môi trường và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (10 ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 ml). Các phân đoạn hữu cơ hỗn hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra 300 mg 1-((3S,5R)-3-hydroxy-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (thô) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS ($M+H$) = 442,2.

Bước 10. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung H₂O (1 ml) và K₂CO₃ (132,724 mg, 1,019 mmol) vào dung dịch chứa 1-((3S,5R)-3-hydroxy-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (300 mg, 0,679 mmol) trong MeOH (5 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được để cho trở về nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được hấp thụ vào EtOAc (50 ml) và rửa bằng nước (2 x 20 ml). Các phân đoạn hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 30 mg 1-((3R,5S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC điều chế: Thiết bị: Thiết bị tinh chế tự động Waters; Cột: Zorbax SB- C₁₈ (250x21,2 mm); Pha động: gradien metanol và 0,05% TFA trong H₂O; Bộ dò: PDA. LC/MS (M+H) = 288.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 2 H) 1,67 - 1,90 (m, 1 H) 2,32 (d, *J*=12,72 Hz, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 3,77 - 3,96 (m, 1 H) 3,99 - 4,19 (m, 1 H) 4,23 - 4,44 (m, 1 H) 5,47 - 5,81 (m, 1 H) 6,00 - 6,21 (m, 1 H) 6,48 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 6,56 - 6,89 (m, 1 H) 7,08 (br s, 1 H) 8,04 - 8,20 (m, 1 H).

Ví dụ 18: 1-((2S,5R)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bước 1. (2S,5R)-Benzyl 5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat. Được điều chế như trong Ví dụ 13: (2S,5R)-benzyl 5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (190 mg, 56%). LC/MS (M+H) = 400,1.

Bước 2. 5-clo-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung DCM (5 mL) và HBr/AcOH (5 mL) vào bình chứa (2S,5R)-benzyl 5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (190 mg, 0,47 mmol). Sau khi khuấy ở 25 °C trong 3 giờ, 50 mL diethyl ete được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 15 phút và lọc. Chất rắn được làm khô để tạo ra 5-clo-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng muối của axit HBr (170 mg, 83%) LC/MS (M+H) = 266,1

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

Bổ sung DCM (5 mL) và bazơ Hunigs (0,24 mL, 2,8 mL) vào bình chứa muối HBr của 5-clo-N-((3R,6S)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (170 mg, 0,49 mmol). Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C và sau đó acryloyl clorua trong DCM (0,04 mL trong 2 mL DCM) được bổ sung vào từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó rót vào nước. Các lớp được tách và pha hữu cơ thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra chất rắn màu vàng, mà được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra 1-((2S,5R)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methyl-piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (33 mg, 21 %). LC/MS (M+H) = 320,1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,24 - 1,45 (m, 3 H) 1,77 - 1,98 (m, 2 H) 2,01 - 2,16 (m, 2 H) 3,03 - 3,23 (m, 1 H) 4,12 (br s, 1 H) 4,45 - 4,74 (m, 2 H) 5,80 (dd, 1 H) 6,25 (dd, 1 H) 6,85 (dd, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H).

Ví dụ 19: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metoxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3S,5R)-tert-Butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung 4-clo-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,257 g, 3,176 mmol), tiếp theo là DIPEA (802 mg, 6,351 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa (3R,5S)-tert-butyl 3-amino-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (từ ví dụ 17:bước 6) (700 mg, 2,117 mmol) trong n-BuOH (10 mL). Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 120 °C qua đêm. Sau khi TLC (Ete dầu hỏa: EtOAc, 2:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp này được cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit, EtOAc/Ete dầu hỏa, 0-45%) để tạo ra (3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (708 mg, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 690,9.

Bước 2. (3S,5R)-tert-Butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung TBAF (536,5 mg, 2,052 mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (708 mg,

1,026 mmol) trong THF (15 mL). Dung dịch thu được được làm ấm và khuấy ở 40 °C qua đêm. Sau khi TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được tách giữa EtOAc (20 mL) và H₂O (20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô để tạo ra (3S,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (550 mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 576,3.

Bước 3. (3S,5R)-tert-Butyl 3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung NaH (84 mg, 2,101 mmol) ở 0 °C trong N₂ vào dung dịch chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (550 mg, 0,955 mmol) trong THF khan (10 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở 0 °C trong 10 phút. MeI (162,8 mg, 1,146 mmol) trong THF khan (40 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước, và chiết bằng EtOAc (10 mLx2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica, EtOAc : Ete dầu hỏa, 0-60%) để tạo ra (3S,5R)-tert-butyl 3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (400 mg, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) = 590,3.

Bước 4. N-((3R,5S)-5-metoxypiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Bổ sung từng giọt HCl 4M/dioxan (4mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (400 mg, 0,68 mmol) trong DCM khan (4 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Sau khi TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp này được cô đặc đến khô để tạo ra N-((3R,5S)-5-metoxypiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (356 mg, 100 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. 1-((3S,5R)-3-Metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryl-Cl (73,3 mg, 0,815 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa N-((3R,5S)-5-metoxypiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-

amin (356 mg, 0,68 mmol) trong THF (10 mL) và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa THF và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (10 mLx2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc đến khô để tạo ra 1-((3S,5R)-3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thô (348 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) = 544,0.

Bước 6. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metoxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Dung dịch chứa 1-((3S,5R)-3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (348 mg, 0,64 mmol) trong TFA (5 mL) được khuấy ở 40°C qua đêm. TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng THF và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica, MeOH: EtOAc= 0-33%) và RP-HPLC để tạo ra 1-((3R,5S)-3-((7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metoxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (12,1mg, 6,3 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) = 302,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,43 - 1,66 (m, 1 H) 2,36 (d, 1 H) 2,57 - 3,05 (m, 2 H) 3,19 - 3,35 (m, 3 H) 4,18 (d, 2 H) 4,45 (d, 1 H) 5,61 - 5,76 (m, 1 H) 6,02 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 (d, 1 H) 6,63 - 6,97 (m, 1 H) 7,10 (d, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 1 H) 8,05 - 8,17 (m, 1 H) 11,56 (br s, 1 H).

Ví dụ 20: (R)-2-(4-((1-Acryloylpiperidin-3-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)axetonitril

Tương tự như quy trình điều chế trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng Het-Cl làm 2-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)axetonitril. LC/MS (M+H) = 311,1.

Ví dụ 21: rac-1-((3aR,7aR)-1-(7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on.

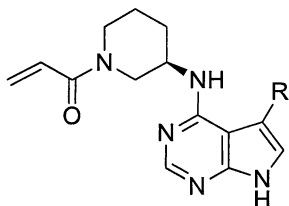
Tương tự như quy trình điều chế hợp chất rac-1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (ví dụ 8), trừ việc sử dụng rac-(3aR,7aR)-benzyl hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat trong suốt trình tự tổng hợp. LC/MS (M+H) = 298,1. ^1H NMR (400MHz,

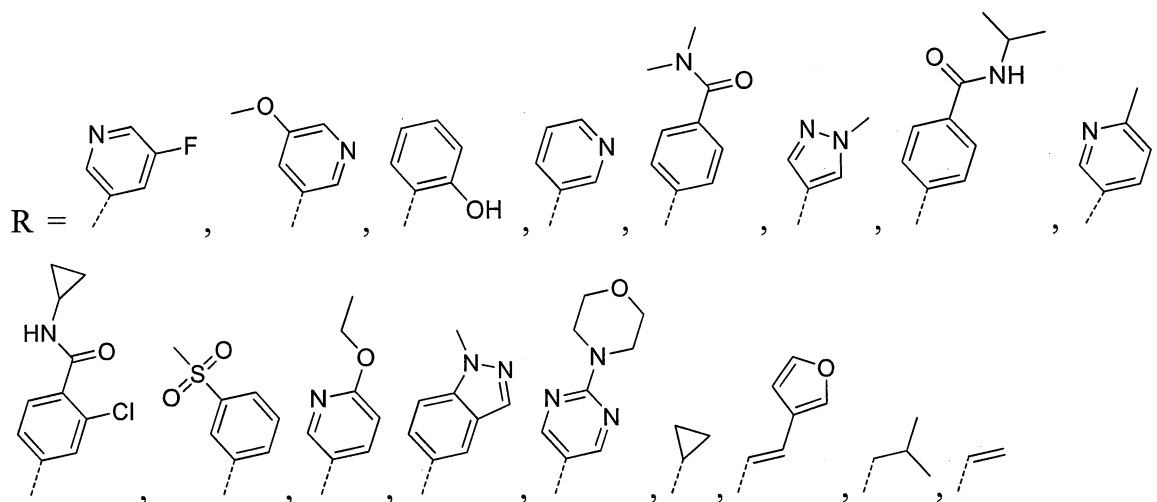
DMSO-d₆) δ 11,583 (s, 1H) δ 8,09-8,07 (d, J=9,2Hz, 1H) 7,11 (s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,510 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,695-5,851 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5H).

Ví dụ 22: rac-cis-1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Xem Ví dụ 14 (bước 7). Bổ sung từ từ dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (15 mL) ở 0 °C được bổ sung acryloyl clorua (149 mg, 1,643 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa rac-cis-N-((3R,5S)-5-methylpiperidin-3-yl)-7H-pylo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (400 mg, 1,494 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi TLC (EtOAc: MeOH = 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (80 mL), và chiết bằng EtOAc (80 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc/MeOH, 10:1) để tạo ra rac-cis- 1-((3R,5S)-3-((7H-pylo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (300 mg, 71 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (br s, 1H), 8,10 (d, J=14,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,12 (dd, J=8,9, 16,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J=10,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 4,03 (d, J=11,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,58 (t, J=12,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,19 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,05 (d, J=11,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,17 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 3H), LCMS (M+H) 285,9.

Ví dụ 23-40

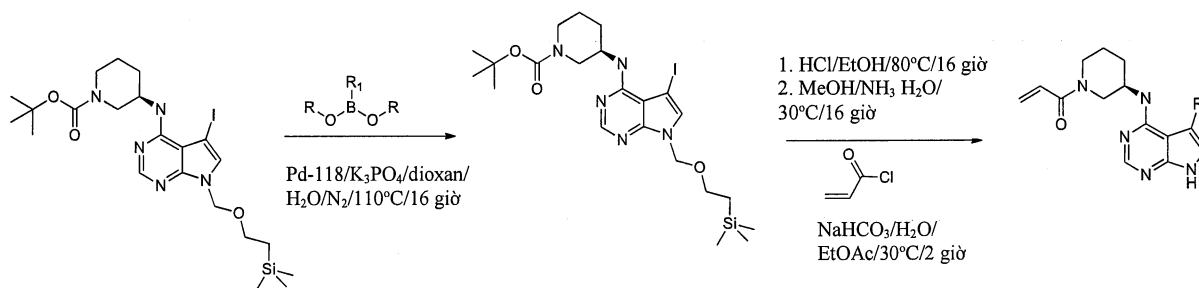




Ví dụ	LC/MS	Danh pháp IUPAC
23	367	1-[(3R)-3-{[5-(5-flopyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
24	379	1-[(3R)-3-{[5-(5-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
25	364	1-[(3R)-3-{[5-(2-hydroxyphenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
26	349	1-[(3R)-3-{[5-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
27	419	4-(4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-N,N-dimetylbenzamid
28	352	1-[(3R)-3-{[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
29	434	4-(4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-(propan-2-yl)benzamid
30	363	1-[(3R)-3-{[5-(6-metylpyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
66	363	(R)-1-(3-((5-(6-metylpyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
31	466	4-(4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-clo-N-xyclopropylbenzamid
32	427	1-[(3R)-3-{[5-[3-(metylsulfonyl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
33	393	1-[(3R)-3-{[5-(6-etoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
34	402	1-[(3R)-3-{[5-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on

35	435	1-[(3R)-3-({5-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
36	435	1-[(3R)-3-({5-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
37	312	1-{(3R)-3-[(5-xylopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on
38	364	1-[(3R)-3-({5-[(E)-2-(furan-3-yl)ethenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
39	328	1-[(3R)-3-({5-(2-methylpropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
40	298	1-{(3R)-3-[(5-ethenyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on

Các hợp chất Ví dụ 23-40 được điều chế như mô tả trong sơ đồ dưới đây bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, và theo phần mô tả ở đây.



Bước 1: Phản ứng kết hợp Suzuki. Dung dịch 0,16 M chứa (R)-tert-butyl 3-((5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat trong dioxan được điều chế. Dung dịch 0,63 M chứa K₃PO₄ trong H₂O được điều chế. Monome boronat/axit boronic (225 μmol, 1,8 đương lượng) được phân phối vào các bình phản ứng 8 ml. Sau đó thể tích 800 μL (R)-tert-butyl 3-((5-iodo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (125 μmol, 1,0 đương lượng) được phân phối vào bình này, tiếp theo là 400 μL dung dịch K₃PO₄ (250 μmol, 2,0 đương lượng) và sau đó Pd-118 ((1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen paladi diclorua) (4,9 mg, 7,5 μmol, 0,06 đương lượng), tất cả đều trong khí quyển N₂. Các bình được đậy nắp và lắc ở 110 °C trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LC-MS. Khi hoàn thành, mỗi hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc bằng thiết bị Speedvac®. Phần còn lại được rửa bằng H₂O và chiết bằng EtOAc (1ml x 3). Các pha hữu cơ được thu gom, làm khô qua Na₂SO₄ khan, lọc

và cô đặc bằng thiết bị Speedvac® để tạo ra hợp chất trung gian thô, mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

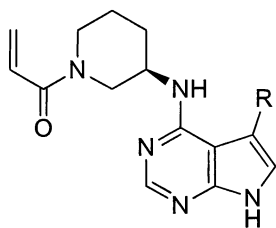
Bước 2: Loại nhóm bảo vệ. Dung dịch hỗn hợp chứa HCl đặc (dung dịch nước 37%) trong EtOH (thể tích/thể tích 1:6) được điều chế. Một ml dung dịch HCl được phân phối vào các bình 8ml chứa hợp chất trung gian thô từ Bước 1. Các bình được đậy nắp và lắc ở 80 °C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi bằng thiết bị Speedvac®. Dung dịch hỗn hợp chứa NH₃H₂O trong MeOH (thể tích/thể tích 1:4) được điều chế, và 1ml được phân phối vào từng bình. Bình này được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LC-MS. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất trung gian thô, mà được sử dụng trực tiếp cho bước cuối cùng.

Bước 3: Axyl hóa. Dung dịch bão hòa chứa NaHCO₃ trong H₂O được điều chế và một ml được phân phối vào các bình chứa sản phẩm của bước 2. Sau đó, một ml EtOAc được phân phối vào từng bình, tiếp theo là acryloyl clorua (250 μmol, 2,0 đương lượng). Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LC-MS. Khi hoàn thành, hỗn hợp này được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm cuối.

Ví dụ 41: 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrido [2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)-2-(triflometyl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. 1-((3aS,7aS)-1-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)-2-(triflometyl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DCM (5 ml) và DIPEA (0,33 mL, 1,90 mmol) vào bình đáy tròn chứa amin (Ví dụ 8; 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrido[2,3-d] pyrimidin, 150 mg, 0,47 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C và BOP (238 mg, 0,52 mmol) và axit 2-(triflometyl)acrylic (73,0 mg, 0,52 mmol) được bổ sung vào. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước/etyl axetat và các lớp được tách. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit, DCM/MeOH, 25 g) để tạo ra phân đoạn chính. Phân đoạn này được tinh chế tiếp bằng RP-HPLC để tạo ra 1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)-2-(triflometyl)prop-2-en-1-on tinh khiết (114 mg, 65%). LC/MS (M+H) 366,2.

Ví dụ 42-46



trong đó R = F, Me, Et, CN, CH₂CH₂OMe

Các hợp chất Ví dụ 42-46 được điều chế như mô tả trong các Ví dụ 1-3, nhưng sử dụng Het-Cl = 4-clo-5-flo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin hoặc 4-clo-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin hoặc 4-clo-5-etyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin hoặc 4-clo-5-(2-metoxetyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin.

Ví dụ	LC/MS (M+H)	Danh pháp IUPAC
42	290	1-{(3R)-3-[(5-flo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on
43	286	1-{(3R)-3-[(5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on
44	300	1-{(3R)-3-[(5-etyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on
45	297	4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril
46	330	1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxetyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on

Ví dụ 47: 1-{(3R)-3-[(3-metyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on. LC/MS (M+H) 285.

Ví dụ 48: 1-[(3aS,7aS)-1-(5-etylnyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3aS,7aS)-Benzyl 1-(2,2,2-trifloaxetyl)hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat

Bổ sung DIPEA (5,72 mL, 32,5 mmol) tiếp theo là anhydrit trifloacxtic (2,2 mL, 15,5 mmol) vào dung dịch chứa (-)-(3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (3,85 g, 14,8 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó rót vào NaHCO₃ bão hòa/DCM. Các lớp được tách và pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra (3aS,7aS)-benzyl 1-(2,2,2-trifloaxetyl)hexahydro-1H-

pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat thô, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. LC/MS (M+H) 357,1.

Bước 2. 2,2,2-Triflo-1-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)etanon. Bổ sung vào bình Parr (3aS,7aS)-benzyl 1-(2,2,2-trifloaxetyl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (5,27 g, 14,8 mmol), ethanol (30 mL) và 5% Pd/C (500 mg). Hỗn hợp này được lắc qua đêm ở áp suất 0,276 MPa (40 psi) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và dung môi được loại bỏ để tạo ra 2,2,2-triflo-1-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)etanon. Nguyên liệu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 223,1.

Bước 3. (3aS,7aS)-2-(Trimetylsilyl)etyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Bổ sung DCM (30 mL), TEA (10,3 mL, 73,9 mmol) và Teoc-OSuc (4,19 g, 16,3 mmol) vào bình chứa 2,2,2-triflo-1-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)etanon (3,29 g, 14,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25 °C qua đêm và sau đó rót vào NaHCO₃ bão hòa/DCM. Các lớp được tách và pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra (3aS,7aS)-2-(trimetylsilyl)etyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Bổ sung MeOH (25 mL) và K₂CO₃ (4,09 g, 29,6 mmol) vào (3aS,7aS)-2-(trimetylsilyl)etyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (5,42 g, 14,8 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó lọc và cô đặc. Phần còn lại được hấp thụ vào DCM và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,2 g, 80%). LC/MS (M+H) 271,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0,17 - 0,03 (m, 9 H) 0,80 - 1,00 (m, 2 H) 1,26 (dd, 1 H) 1,33 - 1,72 (m, 4 H) 1,77 - 1,94 (m, 1 H) 1,99 - 2,16 (m, 1 H) 2,80 - 3,14 (m, 3 H) 3,34 (dd, 1 H) 3,56 - 3,76 (m, 2 H) 4,04 - 4,21 (m, 2 H) 5,27 (s, 1 H).

Bước 4. 4-clo-5-((trimetylsilyl)etyl)nyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. Bổ sung vào bình 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (5,0 g, 17,89 mmol), CuI (681 mg, 3,58 mmol), TMS-axetylen (3,79 mL, 26,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,06 g, 0,89 mmol), THF(100 mL), DMF (33 mL) và TEA (1,28 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được hấp thụ vào DCM (300 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước (3 x 75 mL), làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà sau khi sắc ký

(silic oxit, 70% EtOAc/Hep) tạo ra sản phẩm mong muốn (3,8 g, 85%). LC/MS (M+H) 250,0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,26 (br s, 9 H), 8,09 (d, J=2,34 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

Bước 5. (3aS,7aS)-2-(Trimetylsilyl)etyl 1-(5-((trimetylsilyl)etylnyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Bổ sung i-PrOH (20 ml), DIPEA (1,89 mL, 10,8 mmol) và 4-clo-5-((trimetylsilyl)etylnyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,79 g, 7,17 mmol) vào bình đáy tròn chứa (3aS,7aS)-2-(trimetylsilyl)etyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (1,94 g, 7,17 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 80°C trong 2 giờ (LC/MS thể hiện sản phẩm mong muốn; tms không bị ảnh hưởng). Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được pha loãng bằng DCM/H₂O. Các lớp được tách và pha hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/MeOH) để tạo ra (3aS,7aS)-2-(trimetylsilyl)etyl 1-(5-((trimetylsilyl)etylnyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (1,3 g, 38%). LC/MS (M+H) 484,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0,07 (s, 9 H) 0,42 (s, 9 H) 0,63 - 1,11 (m, 2 H) 1,19 - 1,36 (m, 1 H) 1,60 - 2,15 (m, 4 H) 2,38 - 2,63 (m, 1 H) 3,25 - 3,73 (m, 2 H) 3,90 - 4,22 (m, 4 H) 4,26 - 4,48 (m, 1 H) 4,51 - 4,76 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 11,86 (br s, 1 H).

Bước 6. 5-Etynyl-4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

Bổ sung vào bình chứa (3aS,7aS)-2-(trimetylsilyl)etyl 1-(5-((trimetylsilyl)etylnyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (800 mg, 1,65 mmol) được bổ sung THF (10 mL) và TBAF (3,64 mL, 1M trong THF). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu (không phải sản phẩm). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH~10 và sau đó được chiết bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra 1-((3aS,7aS)-1-(5-etylnyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on thô (442 mg), mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7. 1-((3aS,7aS)-1-(5-Etynyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung DCM (7 mL) và TEA (0,51 mL, 3,64 mmol) vào bình chứa 5-etylnyl-4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (442 mg, 1,65 mmol). Bình này được làm mát đến 0 °C và acryloyl clorua (189 mg trong 5 mL DCM) được bổ sung từng giọt trong vòng 5 phút. Sau khi bổ sung hết phản ứng được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và các lớp được tách. Pha hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra 1-((3aS,7aS)-1-(5-etylnyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (197 mg, 37%). LC/MS (M+H) 322,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 - 2,03 (m, 4 H) 3,40 - 3,93 (m, 4 H) 4,05 (s, 1 H) 4,15 - 4,59 (m, 3 H) 5,42 (d, 1 H) 5,97 - 6,19 (m, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 6,80 (dd, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H) 12,13 (br s, 1 H).

Ví dụ 49: 1-[(3aS,7aR)-1-(7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. Dimetyl 3-(xyano((diphenylmetylen)amino)metyl)pentandioat. Bỏ sung DBU (1,6 mL, 9,08 mmol) và (E)-dimetyl pent-2-endioat vào bình chứa 2-((diphenylmetylen)amino)axetonitril (4,0 g, 18,16 mmol) trong THF ở -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78 °C qua đêm và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến 30%) để tạo ra 3,9 g dimetyl 3-(xyano((diphenylmetylen)amino)metyl)pentandioat. GC/MS 378. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,48 - 2,57 (m, 1 H) 2,66 (d, J=6,25 Hz, 2 H) 2,78 - 2,89 (m, 2 H) 3,59 (s, 6 H) 4,51 (d, J=4,49 Hz, 1 H) 7,17 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 3 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H).

Bước 2. Metyl 2-(1-benzhydryl-2-xyano-5-oxopyrrolidin-3-yl)axetat. Bỏ sung HOAc (5,0 mL) và Na(OAc)₃BH (5,3 g, 24 mmol) vào bình chứa dimetyl 3-(xyano((diphenylmetylen)amino)metyl)pentandioat. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và sau đó cô đặc và pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa/EtOAc. Các lớp được tách và pha hữu cơ rửa bằng nước, nước muối và làm khô (MgSO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến

50%) tạo ra metyl 2-(1-benzhydryl-2-xyano-5-oxopyrrolidin-3-yl)axetat (2,5 g, 73%). LC/MS (M+H) 349,2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,34 - 2,46 (m, 2 H) 2,64 - 2,77 (m, 2 H) 2,89 - 3,10 (m, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 3,88 (d, $J=3,12$ Hz, 1 H) 4,53 (d, $J=7,61$ Hz, 1 H) 6,54 (d, $J=13,27$ Hz, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 1 H) 7,25 - 7,43 (m, 8 H).

Bước 3. 1-Benzhydryltetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2,5(3H,6H)-dion. Bổ sung vào bình Parr metyl 2-(1-benzhydryl-2-xyano-5-oxopyrrolidin-3-yl)axetat (2,5 g, 7,2 mmol), MeOH (10 mL) và PtO_2 (200 mg). Phản ứng được lắc qua đêm trong H_2 ở áp suất 0,276 MPa (40 psi), 60 °C trong 30 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra 1-benzhydryltetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2,5(3H,6H)-dion thô (2,2 g, 96%), được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp.

LC/MS (M+H) 321,2.

Bước 4. 1-Benzhydryloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin. Bổ sung THF (5 mL) và LAH (474 mg, 12,5 mmol) vào bình chứa 1-benzhydryltetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2,5(3H,6H)-dion (1,0 g, 3,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh sạch bằng cách sử dụng hệ tinh sạch Fisher. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và rửa bằng metanol. Dung môi được cô đặc để tạo ra 1-benzhydryloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin thô (900 mg, 98%), được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 293,2.

Bước 5. 1-Benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin. Bổ sung vào bình chứa 1-benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (900 mg, 3,08 mmol) được bổ sung DCM (10 mL), TEA (0,89 mL, 6,16 mmol) và TsCl (719 mg, 3,69 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó, rót vào DCM/nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được thu gom, làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra 1-benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (400 mg, 29%). LC/MS (M+H) 447,2.

Bước 6. 1-Benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin. Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (60 mg) vào bình Parr chứa 1-benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (400 mg, 0,89 mmol) trong etanol/axit axetic (10 mL/1mL). Phản ứng được lắc trong H_2 ở áp suất 0,276 MPa (40 psi) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và

dung môi được loại bỏ để tạo ra 1-benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin thô, được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 281,1.

Bước 7. 7-Tosyl-4-((3aS,7aR)-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

Bổ sung n-BuOH (5 mL), 1-benzhydryl-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (251 mg, 0,89 mmol) và DIPEA (1,14 mL, 6,53 mmol) vào bình chứa 4-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (276 mg, 0,89 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 80 °C trong 4 giờ và sau đó pha loãng bằng nước/etyl axetat. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến 40%) để tạo ra hai đỉnh với cùng phân tử lượng. Đỉnh 1 (chất đồng phân cis, 25 mg), so với Ví dụ 8, Bước 8 nguyên liệu được xử lý bằng TsCl. LC/MS (M+H) 552,0. Đỉnh 2 (chất đồng phân trans, 85 mg): LC/MS (M+H) 552,1.

Bước 8. 4-((3aR,7aR)-Octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. Bổ sung NaHPO₄ (109 mg, 0,90 mmol) và Na/Hg (20-30 hạt) vào bình chứa 7-tosyl-4-((3aS,7aR)-6-tosyloctahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin đỉnh 2 (100 mg, 0,18 mmol) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó lọc qua Celite®. Dung môi được loại bỏ và nguyên liệu thô pha loãng bằng etyl axetat/nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến pH~9 và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3x). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước, nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra 4-((3aR,7aR)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (35 mg, 80%). LC/MS (M+H) 244,2.

Bước 9. 1-((3aS,7aR)-1-(7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DIPEA (0,06 mL, 0,33 mmol) và acryloyl clorua (8,0 mg, 0,08 mmol) vào bình chứa 4-((3aR,7aR)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (20 mg, 0,08 mmol) trong DCM ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở 0 °C và sau đó pha loãng bằng nước/DCM. Các lớp được tách và pha hữu cơ được thu gom và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 10%) tạo ra 1-((3aS,7aR)-1-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (6,5 mg, 27%). LC/MS (M+H) 298,2.

Ví dụ 50: 1-[(3R,4S)-4-methyl-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Điều chế rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (từ Ví dụ 11, Bước 4). Bỏ sung acryloyl clorua (152 mg, 1,683 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa N-((3R,4S)-4-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (410 mg, 1,530 mmol) trong THF (20 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ (15 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau khi TLC (EtOAc/MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), và chiết bằng EtOAc (50 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (MeOH/EtOAc, 2%~10%) và đông khô để tạo ra rac-1-((3R,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (150 mg, 34 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,08 (d, J=15,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,81 (dt, J=10,5, 17,3 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,12 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 1H), 3,16 (d, J=5,3 Hz, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 1H), 1,82 (d, J=12,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J=6,0, 12,3 Hz, 3H), LCMS (M+H) 286,1.

Ví dụ 51: rac- 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 8, trừ việc sử dụng rac-(3aR,7aR)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat thay cho nguyên liệu hoạt động quang ở Bước 7.

LC/MS (M+H) 298,2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H) 8,09-8,07 (d, J=9,2Hz, 1H) 7,115(s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,69-5,85 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5 H).

Ví dụ 52: 1-[2-(Hydroxymetyl)-5-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (rac-cis/trans).

Được điều chế như trong Ví dụ 7, trừ việc không tiến hành tách các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh. LC/MS (M+H) 302,2.

Ví dụ 53: (R)-(-1-(3-((5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. 1-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-metylpropan-2-ol. Bổ sung 5-bromo-4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (1000 mg, 4,32 mmol) vào dung dịch chứa NaH (343 mg, 8,57 mmol) trong 20mL THF được làm mát bằng bể nước đá. Sau 10 phút, phản ứng được làm mát bằng bể đá khô/axeton. BuLi (1,6M; 4,02 mL, 6,43 mmol) được bổ sung vào. Sau 30 phút, 2,2-dimetyloxiran (927 mg, 12,9 mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. NH₄Cl (10%, 20 mL) được bổ sung từ từ. Phản ứng được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 10 mL). Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng cột CombiFlash® (cột 40g, 10 đến 100%EA trong heptan) để tạo ra 549 mg 1-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-metylpropan-2-ol (56,5%). LC/MS (M+H) 226,2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10,63 (br, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Bước 2. (R)-tert-Butyl 3-((5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (124 mg, 0,62 mmol) và kali cacbonat (172 mg, 1,24 mmol) vào dung dịch chứa pyrolopyrimidin 1-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-metylpropan-2-ol (140 mg, 0,62 mmol) trong 5 mL dioxan/H₂O (8:4). Hỗn hợp phản ứng thu được được đun nóng đến 110 °C trong 5 ngày. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Hỗn hợp nước này được pha loãng bằng 5 ml nước và chiết bằng EtOAc (3 x). Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (4 x), nước muối và làm khô (Na₂SO₄) sau đó lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng silica gel phương pháp sắc ký cột (0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (85 mg, hiệu suất 35%).
LC/MS (M+H) 390,4.

Bước 3. (R)-2-metyl-1-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propan-2-ol. Bổ sung HCl (4M trong dioxan) (5mL) vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (85mg, 0,22 mmol) trong 5 mL THF và hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và cô đặc. Quy trình này được lặp lại 3 lần để tạo ra 65 mg (R)-2-metyl-1-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propan-2-ol dưới dạng muối HCl. LC/MS (M+H) 290,3.

Bước 4. (R)-1-(3-((5-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryloyl clorua (18 mg, 0,200mmol dung dịch trong 1 mL DCM) vào bình chứa (R)-2-metyl-1-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propan-2-ol (65 mg, 0,2mmol), DIPEA (10 đương lượng cần thiết để trung hòa muối và làm đồng nhất) và DCM (5 mL) ở 0°C. Sau 45 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (5mL) và các lớp được tách. Lớp nước được chiết (2x) bằng DCM và các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo pha để tạo ra 15 mg sản phẩm mong muốn. LC/MS (M+H) 344,2. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,22-6,14 (m, 1H), 5,78-5,73 (m, 1H), 4,15-3,99(m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H) 3,79-3,50(3H), 2,89-2,74 (m, 2H), 2,20-2,05(m, 1H), 2,00-1,769 (m, 2H), 1,73-1,58(m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H), 1,18-1,149m, 3H).

Ví dụ 54: 1-((3S,4R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3S,4R)-Benzyl 4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat. Bổ sung (3S,4R)-benzyl 3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (điều chế được theo WO2010/16005 và WO2011/101161) (225 mg, 0,779 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (308 mg, 0,779 mmol) và xesi florua (474 mg, 3,12 mmol) trong DMSO (3,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120 °C trong 16 giờ. Sau khi LCMS cho thấy rằng 4-clo-7-trityl-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin đã được tiêu thụ hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hỗn hợp DCM/nước tỷ lệ 1:1 (200 mL). Pha hữu cơ được chiết và lớp nước được chiết ngược bằng DCM (2 x 50 mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tải khô bằng Celite® lên cột Silicycle® 80 g HP và tinh thể bằng phương pháp sắc ký cột pha thường (25-75% EtOAc/heptan trên 10 thể tích cột) để tạo ra (3S,4R)-benzyl 4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (400,0 mg, 84%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (M+H) 532,56.

Bước 2. N-((3S,4R)-4-Flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào bình hydro hóa khô Pd/C 10% (175 mg) trong khí quyển nitơ. Dung dịch chứa (3S,4R)-benzyl 4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (400 mg, 0,654 mmol) trong etanol khan (13,0 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Sau khi LCMS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® mỏng và bánh lọc được rửa bằng etanol. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi, tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (5 x) ở 75 °C để tạo ra hợp chất N-((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (312 mg, 100%) dưới dạng chất rắn không màu, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 3. 1-((3S,4R)-4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung bazơ Hunig (0,6 mL, 4,0 mmol) vào dung dịch chứa N-((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (312 mg, 0,653 mmol) trong CHCl₃ khan (15,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 2 °C, và sau đó được xử lý từng giọt bằng dung dịch chứa acrylic clorua (0,053 mL, 0,653 mmol) trong CHCl₃ khan (3,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ môi trường và sau 35 phút, LCMS thể hiện rằng hợp chất N-((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 2 °C và ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri bicarbonat 10% (15 mL). Pha hữu cơ được chiết và lớp nước được chiết ngược bằng clofom (2 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat, lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tải khô bằng Celite®

lên cột Silicycle® 80 g HP và tinh thể bằng phương pháp sắc ký cột pha thường (50-85% EtOAc/heptan trên 10 thể tích cột) để tạo ra 1-((3S,4R)-4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (280,0 mg, 81%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (M+H) 532,56.

Bước 4. 1-((3S,4R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Dung dịch chứa 1-((3S,4R)-4-flo-3-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (270,0 mg, 0,508 mmol) trong axit trifloaxetic (5,00 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và tải khô bằng Celite® lên cột Silicycle® 80 g HP và tinh thể bằng phương pháp sắc ký cột pha thường (0-20% MeOH/DCM trên 10 thể tích cột) để tạo ra 1-((3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (146,0 mg, 99%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (M+H) 290,41. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91- 6,70 (m, 2H), 6,12 (t, *J* = 20 Hz, 1 H), 5,78 - 5,61 (m, 2H), 5,16 - 4,98 (m, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 1H), 4,21 - 2,97 (m, 5H).

Ví dụ 55: (R)-1-(3-((5-(2-Hydroxyetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong các Ví dụ 1-3, trừ việc sử dụng 5-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)etyl)-4-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin làm thành phần Het-Cl. LC/MS (M+H) 316,3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 - 2,06 (m, 4 H) 2,78 (d, *J*=11,13 Hz, 2 H) 2,94 - 3,18 (m, 1 H) 3,47 - 3,87 (m, 3 H) 3,96 - 4,21 (m, 2 H) 5,11 - 5,67 (m, 2 H) 5,90 - 6,14 (m, 1 H) 6,50 - 6,90 (m, 2 H) 7,02 - 7,38 (m, 1 H) 8,03 (d, *J*=13,08 Hz, 1 H) 11,25 (br s, 1 H).

Ví dụ 56: 1-(2-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như mô tả trong Ví dụ 16, trừ việc không tiến hành phương pháp SFC bất đối.

Ví dụ 57: 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-(dimethylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (R)-tert-Butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung Dess-Martin periodinan (4,0 g, 9,55 mmol) vào dung dịch chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (5,0 g, 8,68 mmol) trong DCM (100 mL), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô (7,8g) dưới dạng chất rắn màu vàng, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra (R)-tert-butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (3,7 g, 74 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 574,5.

Bước 2. (3S,5R)-tert-Butyl 3-(dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung vào bình hydro hóa khô, Pd/C 10% khan (300 mg) được bổ sung trong khí quyển Ar. Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (600 mg, 1,05 mmol) trong 2M NHMe₂/MeOH (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,31 MPa (45 psi) ở 20°C qua đêm. Sau khi TLC (DCM/MeOH/NH₃OH = 10:1:1) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, và hai điểm mới được hình thành, dung dịch phản ứng được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa bằng MeOH ba lần. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit, MeOH/NH₃/DCM, 0-8%) để tạo ra (3S,5R)-tert-butyl 3-(dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 15,8%) dưới dạng dầu và (3S,5S)-tert-butyl 3-(dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (300 mg, 47,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 603,5 (đỉnh 1); LC/MS (M+H) 603,5 (đỉnh 2).

Bước 3. (3S,5R)-N3,N3-Dimetyl-N5-(7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3,5-diamin. Bổ sung từng giọt HCl 4N/ dioxan (6mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-(dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,660 mmol) trong dioxan (10 mL) và

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit, MeOH/DCM, 0-10%) để tạo ra (3S,5R)-N3,N3-dimethyl-N5-(7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3,5-diamin (100 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 503,5.

Bước 4. 1-((3S,5R)-3-(Dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung từng giọt acryloyl clorua (19,8 mg, 0,219 mmol) ở 0 °C vào dung dịch có khuấy chứa (3S,5R)-N3,N3-dimethyl-N5-(7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3,5-diamin (100 mg, 0,199 mmol) trong THF (10 mL) /dung dịch nước NaHCO₃ (10 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (10 mL) và chiết bằng EtOAc (20 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 557,5.

Bước 5. 1-((3R,5S)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-(dimethylamino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. 1-((3S,5R)-3-(Dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (50 mg, 0,089 mmol) trong TFA (3 mL) được khuấy ở 30°C qua đêm. Sau khi TLC (DCM/MeOH/ NH₄OH, 10:1:1) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/NH₃/DCM, 0-10%) và tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra 1-((3R,5S)-3-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-(dimethylamino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (17 mg, 30,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 315,2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,81 (dd, J=10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,13 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,71 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,49 (m, 1H), 4,27 (d, J=12,0 Hz, 0,69H), 4,11 (br s, 1,51H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,64 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,44 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 1H).

Ví dụ 58: (3S,5R)-5-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril.

Bước 1. (5R)-tert-Butyl 3-xyano-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung t-BuOK (624,4 mg, 5,58 mmol) và EtOH (176,3 mg, 3,83 mmol) vào hỗn hợp chứa (R)-tert-butyl 3-oxo-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (xem Ví dụ 57) (1,0 g, 1,74 mmol) và TOSMIC (693,7 mg, 3,83 mmol) trong DME (30 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 0,5 giờ, sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc, và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) để tạo ra (5R)-tert-butyl 3-xyano-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (200 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 585,7.

Bước 2. (5R)-5-((7-Trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril. Bổ sung TFA (229,0 mg, 2,0 mmol) vào dung dịch chứa (5R)-tert-butyl 3-xyano-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (235 mg, 0,41 mmol) trong DCM (1,5 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi TLC (Ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để tạo ra (5R)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (235 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 485,2.

Bước 3. (5R)-1-Acryloyl-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril. Bổ sung từng giọt acryloyl clorua (22,4 mg, 0,247 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (5R)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (100 mg, 0,206 mmol) trong THF (3 mL)/ dung dịch nước NaHCO₃ (2,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 20:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (20 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL×2), các phần chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp TLC điều chế (Ete dầu hỏa /EtOAc, 1:1) để

tạo ra (5R)-1-acryloyl-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (80 mg, 72 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 539,2.

Bước 4. (3S,5R)-5-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril. Dung dịch chứa (5R)-1-acryloyl-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-3-carbonitril (80 mg, 0,272 mmol) trong TFA (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi TLC (Ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) cho thấy còn lại 20% nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 30 °C trong 5 giờ nữa. Sau khi LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng phương pháp TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) để tạo ra (5R)-5-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril (12 mg, 10 % cho 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC bất đối thể hiện rằng đó là hỗn hợp chứa trans/cis, mà được tinh chế bằng SFC để tạo ra 1,4 mg đỉnh 1(trans) và 3,3 mg đỉnh 2 (cis): các điều kiện tách SFC: Cột: ChiralPak AD (250 mm x 30 mm, 20 µm), Pha động: 50% EtOH+NH₃H₂O, 80 ml/phút. Các điều kiện phân tích SFC: Cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5 µm Pha động: etanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; Tốc độ dòng: 2,35ml/phút; Bước sóng: 220nm. Đỉnh 2: ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8,20 (br s, 1H), 7,09 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,54 (m, 2H), 6,32 - 6,07 (m, 1H), 5,90 - 5,57 (m, 1H), 4,71 - 4,41 (m, 2H), 4,40 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,40 (m, 2H), 2,39 (br s, 1H), 2,17 (d, J=9,0 Hz, 1H), LC/MS (M+H) 297,1.

Ví dụ 59: 1-((3aS,7aS)-3a-metyl-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (raxemic-cis).

Bước 1. rac-(3aS,7aS)-6-Benzyl-3a-metylhexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-7(7aH)-on. Bổ sung vào hỗn hợp chứa (3aS,7aS)-1,6-dibenzyl-3a-metylhexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-7(7aH)-on (975 mg, 2,92 mmol), xyclohexen (7,5 mL, 73 mmol) và Pd/C 10% (175 mg, 0,16 mmol) trong etanol (14 mL) được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ. sau khi TLC cho thấy nguyên liệu ban đầu đã chuyển hóa hoàn toàn, phản ứng được làm mát, pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua Celite®. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, để tạo ra (3aS,7aS)-6-benzyl-3a-metylhexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-7(7aH)-on (683 mg, 95%) dưới dạng dầu vẫn đục. LC/MS (M+Na) 267,2.

Bước 2. rac-(3aS,7aS)-6-Benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin. Bỏ sung LAH (150 mg, 3,95 mmol) vào bình chứa (3aS,7aS)-6-benzyl-3a-metylhexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-7(7aH)-on (677 mg, 2,77 mmol) trong THF (10 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát và ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước (0,15 mL), 15% NaOH (0,15 mL) và nước (0,45 mL). Huyền phù này được pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua Celite®. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm tạo ra (3aS,7aS)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin (607 mg, 95%) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS (M+H) 231,2.

Bước 3. rac-4-((3aS,7aR)-6-Benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7-tosyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. Bỏ sung n-butanol (8,5 mL) 4-clo-7-tosyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (815 mg, 2,65 mmol) và DIPEA (3,8 mL, 22 mmol) vào bình chứa (3aS,7aS)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin (607 mg, 2,64 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Heptan) để tạo ra 4-((3aS,7aR)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7-tosyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (913 mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LC/MS (M+H) 502,2.

Bước 4. rac-4-((3aS,7aR)-6-Benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. Bỏ sung MeOH (14,4 mL), nước (4,0 mL) và LiOH (124 mg, 5,1 mmol) vào bình chứa 4-((3aS,7aR)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7-tosyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (908 mg, 1,81 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và diclometan (30 mL) và độ pH được điều chỉnh đến ~5 bằng HCl 1M. Các lớp được tách và dung dịch nước được chiết bằng diclometan (20 mL × 2). Các phần chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 4-((3aS,7aR)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (628 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (M+H) 348,2.

Bước 5. Tách bất đối rac-4-((3aS,7aR)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. 4-((3aS,7aR)-6-Benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin raxemat

(622 mg) được tinh chế bằng SFC bất đối (Chiralpak AD-H, 60/40 CO₂/MeOH, 0,2% i-PrNH₂) để tạo ra hai đỉnh, đỉnh 1 được gán là (4-((3aS,7aR)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin, 263 mg, thời gian lưu = 3,97 phút) và đỉnh 2 được gán là (4-((3aR,7aS)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin, 233 mg, thời gian lưu = 5,31 phút).

Bước 6. 4-((3aR,7aS)-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. Bổ sung etanol (8,0 mL), xyclohexen (2,0 mL, 20 mmol) và Pd(OH)₂ trên carbon (263 mg, 0,38 mmol) vào bình chứa (4-((3aR,7aS)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm mát, pha loãng bằng metanol và lọc qua Celite®. Dịch lọc được cô đặc và sản phẩm được kết tủa từ etyl axetat để tạo ra 4-((3aR,7aS)-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (184 mg, 96%) dưới dạng chất rắn không màu. LC/MS (M+H) 258,2.

Bước 7. 1-((3aS,7aS)-3a-metyl-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DIPEA (0,2 mL, 0,96 mL) và acryloyl clorua (19 mg, 0,20 mmol) vào bình chứa 4-((3aR,7aS)-3a-metyloctahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (50 mg, 0,19 mmol) trong DCM (3,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ và sau đó pha loãng bằng nước/DCM (25/25 mL). Độ pH được điều chỉnh đến pH~5 và các lớp được tách. Phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được kết tủa bằng etyl axetat/heptan để tạo ra 1-((3aS,7aS)-3a-metyl-1-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (49,6 mg, 83%) dưới dạng chất rắn không màu. LC/MS (M+H) 312,2.

Ví dụ 60: 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. N-((3R,5R)-1-Benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung 4-clo-7-tosyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (4,608 g, 14,974 mmol) và DIPEA (4,443 ml, 24,957 mmol) vào dung dịch có khuấy

chứa (3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-amin (4 g, 12,479 mmol) trong n-Butanol (25 ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng đến hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường. Sau khi TLC (70% EtOAc trong hexan) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/hexan 0-20 %) để tạo ra 5 g (68%) N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (M+H) 592,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0,07 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 1,44 (d, $J=18,10$ Hz, 1 H) 1,93 - 2,31 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,65 (d, $J=10,76$ Hz, 1 H) 2,94 (br s, 1 H) 3,36 - 3,71 (m, 2 H) 3,81 - 3,98 (m, 1 H) 4,43 (br s, 1 H) 5,63 (br s, 1 H) 6,43 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 7,13 - 7,35 (m, 7 H) 7,47 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J=8,31$ Hz, 2 H) 8,39 (s, 1 H).

Bước 2. N-((3R,5R)-1-Benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung H_2O (3 ml) và K_2CO_3 (1,053 g, 7,603 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (3 g, 5,069 mmol) trong MeOH (15 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi TLC (70% EtOAc trong hexan) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/hexan, 0 đến 70%) để tạo ra 1,5 g (68%) N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 437,8. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0,01 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,74 (d, $J=4,89$ Hz, 2 H) 2,11 - 2,45 (m, 3 H) 2,80 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 3,38 - 3,70 (m, 2 H) 4,11 (br s, 1 H), 4,62 (br s, 1 H) 6,60 (br s, 1 H) 6,94 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,07 (t, $J=2,69$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,40 (m, 5 H) 8,06 (s, 1 H) 11,47 (br s, 1 H).

Bước 3. N-((3R,5R)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Dung dịch chứa N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (600 mg, 1,371 mmol) trong ethanol được đuổi khí bằng argon trong 15 phút và sau đó nạp Pd/C 10% (60 mg). Hỗn hợp này được hydro hóa bằng cách sử dụng bóng khí hydro trong 16 giờ. Sau khi TLC (10% MeOH/DCM) cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu,

hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra nguyên liệu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (100-200 silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 8%) để tạo ra 380 mg (80%) N-((3R,5R)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,00 (br s, 6 H) 0,82 (s, 9 H) 1,65 - 1,88 (m, 2 H) 2,56 - 2,42 (m, 3 H) 2,70 (d, $J=11,74$ Hz, 1 H) 2,91 - 3,06 (m, 1 H) 3,96 (br s, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 6,57 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 6,88 - 7,12 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 11,46 (br s, 1 H).

Bước 4. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung TEA (0,481 ml, 3,453 mmol), tiếp theo là acryloyl clorua (0,093 ml, 1,15 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-((3R,5R)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (400 mg, 1,151 mmol) trong DCM (10 ml) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Sau khi TLC (10% MeOH/DCM) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (10 ml) và chiết bằng DCM (2 x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (10 ml) và sau đó bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc để tạo ra nguyên liệu thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM 0 đến 5%) để tạo ra 180 mg (39%) 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS (M+H) 401,8. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ -0,11 - 0,18 (m, 6 H) 0,76 - 0,92 (m, 9 H) 1,64 - 2,07 (m, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 3,06 - 3,28 (m, 1 H) 3,77 - 4,26 (m, 3 H) 4,44 (br s, 1 H) 4,64 (d, $J=11,25$ Hz, 1 H) 5,50 - 5,74 (m, 1 H) 5,96 - 6,15 (m, 1 H) 6,57 (d, $J=10,27$ Hz, 1 H) 6,71 (td, $J=16,51$, 10,51 Hz, 1 H) 7,08 (br s, 1 H) 7,13 - 7,30 (m, 1 H) 7,99 - 8,19 (m, 1 H) 11,51 (br s, 1 H).

Bước 5. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung HCl 6N (1ml) ở 0°C vào dung dịch có khuấy chứa 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (100 mg, 0,249 mmol) trong THF (1 ml). Hỗn hợp thu được được để cho trở về nhiệt độ môi trường, và khuấy trong 4 giờ. Sau khi

TLC (10% MeOH/DCM) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng IPA 20% trong DCM (5 x 30 ml). Các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và lọc. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất thô, mà được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC để tạo ra 25 mg 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) = 288,0. ¹H NMR (400 MHz) δ 1,78 - 2,28 (m, 3 H) 2,83 - 3,01 (m, 1 H) 3,33 - 3,63 (m, 2 H) 3,76 - 3,97 (m, 1 H) 4,00 - 4,22 (m, 2 H) 4,45 - 4,67 (m, 1 H) 5,46 - 5,79 (m, 1 H) 5,97 - 6,26 (m, 1 H) 6,46 - 6,70 (m, 2 H) 6,78 (dd, *J*=16,87, 10,51 Hz, 1 H) 7,06 (t, *J*=3,18 Hz, 1 H) 8,06 - 8,23 (m, 1 H).

Ví dụ 61: 1-[(5R)-2,2-Dimethyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. N-(1-Benzyl-6,6-dimethylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bình chứa 4-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (212mg 0,688 mmol), 1-benzyl-6,6-dimethyl-piperidin-3-amin (200 mg, 0,688 mmol) , DIEA (1,22 mL, 6,88 mmol) và n-BuOH (2,5 mL) được đun nóng đến 110°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (CombiFlash®, cột vàng 12g, 10 đến 50% EA trong heptan) để tạo ra 140 mg (41,6%) N-(1-benzyl-6,6-dimethylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

LC/MS (M+H) 490,1.

Bước 2. N-(6,6-Dimethylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung 20 mg Pd/C (5%, 50% nước) tiếp theo là HCOONH₄ (64,4 mg, 1,02 mmol) vào dung dịch chứa N-(1-benzyl-6,6-dimethylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,204 mmol) trong 5 mL EtOH. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng được để cho mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được cô đặc. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được tách và cô đặc để tạo ra 70 mg N-(6,6-dimethylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. LC/MS (M+H) 400,1.

Bước 3. 1-(2,2-Dimethyl-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DIPEA (0,124 mL, 0,700 mmol) vào dung dịch chứa N-

(6,6-dimethylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (70 mg, 0,18 mmol) trong clorofom (5 mL)). Dung dịch này được làm mát đến 0 °C và acryloyl clo-rua (23,7 mg, 0,26 mmol) trong 1 mL CHCl₃ được bổ sung vào. Sau 30 phút, NaHCO₃ bão hòa (5 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Pha hữu cơ được tách và cô đặc để tạo ra 80 mg 1-(2,2-dimethyl-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,30-3,25(m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,45(d, 6H); *m/z* 454,1 (M+H).

Bước 4. (R)-1-(5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung THF (2ml) vào bình chứa 1-(2,2-dimethyl-5-((7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (80mg, 0,17). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0 °C và t-BuOK (0,348 mL, 0,3 mmol) được bổ sung vào. Bỏ bể nước đá sau 1 giờ. Sau 1,5 giờ, 0,5 mL (0,5 mmol) t-BuOK được bổ sung thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được ngừng bằng NH₄Cl (dung dịch nước) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lớp DCM được làm khô và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM) để tạo ra rac-1-(5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Raxemat này được tách bằng phương pháp HPLC bất đối để tạo ra hai đỉnh. Ví dụ 61a: Chất đồng phân đối ảnh 1, 3,2 mg, thời gian lưu 3,27, *m/z* 299,9 (M+H). Ví dụ 61b: Chất đồng phân đối ảnh 2, 4,4 mg, thời gian lưu 3,92, *m/z* 299,8 (M+H).

Ví dụ 62: 3-(4-{[(3R)-1-Acryloylpiperidin-3-yl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propannitril.

Bước 1. (R)-tert-Butyl 3-((5-(2-xyanoetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. (a) Bổ sung CH₃SO₂Cl (0,10 mL, 1,33 mmol) và DIPEA (0,6 mL, 3,32 mmol) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(2-hydroxyetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (400 mg, 1,11 mmol) trong DCM (6,0 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 30 phút và sau đó rót vào nước/DCM. Các lớp được tách và các phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô

(Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (540 mg), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. (b) Bổ sung DMF (5 mL) và NaCN (303 mg, 6,1 mmol) vào (R)-tert-butyl 3-((5-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (540 mg, 1,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50 °C trong 30 phút và sau đó rót vào nước/etyl axetat. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM 0 đến 5%) tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(2-xyanoethyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (302 mg, 66%).

LC/MS (M+H) 371,4.

Bước 2. (R)-3-(4-(Piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propannitril. (c) Bổ sung DCM (2 mL) và TFA (0,32 mL) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(2-xyanoethyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (302 mg, 0,82 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và dung môi được loại bỏ để tạo ra (R)-3-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propannitril thô, được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 271,3.

Bước 3. 3-(4-{[(3R)-1-Acryloylpiperidin-3-yl]amino}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propannitril. Bổ sung DIPEA (0,10 mL, 0,58 mmol) vào bình chứa (R)-3-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propannitril (53 mg, 0,20 mmol) trong DCM (1,5 mL) ở 0°C. Sau 30 phút, acryloyl clorua (14,2 mg, 0,157 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa/DCM và các lớp được tách. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 5 – 8%) để tạo ra (R)-3-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propannitril (32 mg, 50%). LC/MS (M+H) 325,4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 - 1,52 (m, 1 H) 1,60 - 2,05 (m, 3 H) 2,59 - 2,76 (m, 2 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 2,99 - 3,24 (m, 3 H) 3,60 - 3,86 (m, 1 H) 3,95 - 4,22 (m, 2 H) 5,38 - 5,73 (m, 1 H) 5,86 - 6,21 (m, 2 H) 6,55 - 6,87 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,94 - 8,18 (m, 1 H) 11,42 (br s, 1 H).

Ví dụ 63: 1-[(3R)-3-{[2-(Pyridin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. 2,4-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. Bỏ sung từng giọt dung dịch chứa 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (2 g, 10,63 mmol) trong DMF khan (5 mL) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% khối lượng, 510 mg, 12,76 mmol) trong DMF (15 mL) ở 0°C. Khi hoàn thành việc bỏ sung, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (2,45 mL, 13,83 mmol) được bỏ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng khuấy ở 0°C. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ rửa bằng nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hex, 0-5%) tạo ra 3,1 g (92%) 2,4-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. LC/MS 318,0.

Bước 2. (R)-tert-Butyl 3-((2-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bỏ sung (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (1,79 g, 8,95 mmol) và DIPEA (7,80 mL, 44,77 mL) vào dung dịch có khuấy chứa 2,4-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (2,85 g, 8,95 mmol) trong n-Butanol (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành với lượng vết SM không phản ứng, hỗn hợp thô được cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký CombiFlash® (bằng cách sử dụng 0-30% Etyl axetat/Hexan) để tạo ra 2,5 g (58%) (R)-tert-butyl 3-((2-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn dính không màu. LC/MS (M+H) 482,4.

Bước 3. (R)-tert-Butyl 3-((2-(pyridin-3-ylamino)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bỏ sung pyridin-3-amin (314 mg, 3,34 mmol), Cs₂CO₃ (2,36 g, 7,26 mmol) và Xantphos (67 mg, 0,116 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (R)-tert-butyl 3-((2-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (1,4 g, 2,90 mmol) trong dioxan (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được đuổi khí bằng dòng khí argon dưới bề mặt trong 30 phút. Pd₂(dba)₃ (53 mg, 0,058 mmol) được bỏ sung vào hỗn hợp phản ứng mà sau đó được đun nóng đến 150°C trong ống hàn kín trong 16 giờ. Sau khi TLC

(40% EtOAc trong hexan) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và rửa bằng ethyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong chân không và tinh chế bằng Phương pháp sắc ký CombiFlash® (bằng cách sử dụng 0-80% Ethyl axetat/Hexan) để thu được 1,3 g (83%) (R)-tert-butyl 3-((2-(pyridin-3-ylamino)-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LC/MS (M+H) 540,2.

Bước 4. (R)-N4-(Piperidin-3-yl)-N2-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin. Bổ sung TFA (5 mL) từng giọt ở 0°C vào dung dịch có khuấy chứa (R)-tert-butyl 3-((2-(pyridin-3-ylamino)-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (300 mg, 0,556 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi TLC (50% EtOAc trong hexan) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được hòa tan trong metanol (6 mL) và etylen diamin (0,5 mL) được bổ sung vào từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phân tách giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được tách và rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra 210 mg (~100%) (R)-N4-(piperidin-3-yl)-N2-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin dưới dạng chất rắn dính màu nâu. LC/MS (M+H) 310,4.

Bước 5. (R)-1-(3-((2-(Pyridin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DIPEA (0,356 mL, 2,04 mmol) và acryloyl clo-rua (0,06 mL, 0,747 mmol) ở 0°C vào dung dịch có khuấy chứa (R)-N4-(piperidin-3-yl)-N2-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (210 mg, 0,679 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0 °C. Sau khi TLC (5% MeOH trong DCM) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/nước. Các phần chiết hữu cơ được tách và rửa bằng nước, nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký CombiFlash® (bằng cách sử dụng 0-3% MeOH/DCM) tiếp theo là nghiền tinh chế bằng ete-pentan để thu được 38 mg (16%) (R)-1-(3-((2-(pyridin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on dưới dạng chất rắn màu trắng đục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (br, 1H), 8,89-8,86 (m, 2H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,00-8,01 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H),

6,83-6,81 (m, 1H), 6,90-6,60 (m, 1H), 6,47 (br, 1H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,72-5,47 (m, 1H), 4,55-4,15 (m, 2H), 4,10-3,90 (1H), 3,21-2,60(m, 2H), 2,20-1,92 (m 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,75-1,32 (m, 2H); m/z 364,2 (M+H).

Ví dụ 64: 1-[(3S,4R)-4-Hydroxy-3-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on) (rac-cis).

Bước 1. tert-Butyl 5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat. Boc-anhydrit (61,4 mL, 267,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch có khuấy chứa 1,2,3,6-tetrahydropyridin (22 g, 265 mmol) trong 10% Na₂CO₃ (74,8mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0 °C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch NaCl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp nước này được chiết bằng diethyl ete. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), và cô đặc để tạo ra tert-butyl 5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (39,6 g, 81,8 %) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. Hệ thống TLC: R_f = 0,5 (20% etyl axetat trong ete dầu hỏa). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5,75-5,85 (m, 1H), 5,6-5,72 (m, 1H), 3,8 (d, 2H), 3,6 (dt, 2H), 2,15 (d, 2H), 1,4 (s, 9H), GCMS: (m/z) = 82,2 (M+ -Boc)+; (Độ tinh khiết: 87,95%).

Bước 2. tert-Butyl 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat. Natri bicacbonat (29 g, 346,2 mmol) được bổ sung từng phần bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (39,6 g, 216,3 mmol) trong DCM (871 mL) ở 0 °C. Sau đó, axit m-cloperbenzoic (78 g, 454,4 mmol) được bổ sung từng giọt ở 0 °C và khuấy trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Nguyên liệu không tan được lọc bỏ và dịch lọc được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (cỡ 100-200 mesh), giải hấp bằng 10% etyl axetat trong ete dầu hỏa để tạo ra tert-butyl 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (29,25 g, 69 %) dưới dạng chất lỏng màu vàng. Hệ thống TLC: R_f = 0,3 (30% Etyl axetat trong ete dầu hỏa). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3,7 (t, 2H), 3,05-3,45 (các tín hiệu chồng lên nhau, 4H), 1,7-2,0 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), GCMS: (m/z) 199,2 (M+); (Độ tinh khiết: 98%).

Bước 3. tert-Butyl 4-azido-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat và tert-butyl 3-azido-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Bổ sung nước (81 mL) và natri azit (13,8 g, 212,7 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa tert-butyl 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-carboxylat (29 g, 145,7 mmol) trong 1,4-Dioxan (406 mL),

và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 110 °C trong 12 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp nước thu được được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (cỡ 100-200 mesh) bằng cách giải hấp theo gradien với 10% đến 20% etyl axetat trong ete dầu hỏa để tạo ra tert-butyl 4-azido-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (16,9 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt và tert-butyl 3-azido-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (4 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng. (Hiệu suất kết hợp: 59%). Hệ thống TLC: $R_f = 0,3$ (40% Etyl axetat trong ete dầu hỏa). tert-butyl 4-azido-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 5,55 (d, 1H), 3,9 (dd, 1H), 3,8 (dd, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,2-3,35 (m, 1H), 2,65-2,85 (br, 1H), 2,5-2,65 (br, 1H), 1,8 (dd, 1H), 1,4 (s, 9H), LCMS: (m/z) 143,1 ($\text{M}+\text{H-Boc}$)+; (Độ tinh khiết: 98,5%).

tert-butyl 3-azido-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat: ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 5,35 (d, 1H), 3,7-3,85 (broad, 1H), 3,6-3,7 (broad, 1H), 3,4-3,55 (m, 1H), 3,2-3,35 (broad, 1H), 2,6-3,0 (overlapping, 2H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), LCMS: (m/z) = 143,1 ($\text{M}+\text{H-Boc}$)+; (Độ tinh khiết: 98,7%).

Bước 4. rac-(3S,4S)-tert-Butyl 4-amino-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat. 10% Pd-C (5 g) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-azido-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (23 g, 181 mmol) trong metanol (200 mL) trong 45 phút trong nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ trong áp lực bóng khí hydro. Hỗn hợp này được lọc qua Celite® và tấm lọc được rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô đặc và sản phẩm thô được hòa tan trong DCM, và lọc lại qua Celite® để loại bỏ phần Pd còn lại. Dịch lọc được cô đặc để tạo ra rac-(3S,4S)-tert-butyl 4-amino-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (11,5 g, 76%) dưới dạng xirô màu vàng. Hệ thống TLC: $R_f = 0,3$ (10% MeOH trong DCM). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 4,9-5,1 (br s, 1H), 3,60-4,0 (2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,60-2,80 (br, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,50-1,80 (overlapping, 3H), 1,40 (s, 9H), LCMS: (m/z) = 217,15 ($\text{M}+\text{H}$)+; (Độ tinh khiết: 96,5%).

Bước 5. Rac-(3S,4S)-tert-Butyl 3-((2-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Bổ sung n-butanol (4 mL), 2,4-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (400 mg, 2,13 mmol) và DIPEA (2 mL, 10 mmol) vào bình chứa rac-(3S,4S)-tert-butyl 4-amino-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (460 mg, 2,13 mmol).

Hỗn hợp này được đun nóng đến 95 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc/Nước muối và các lớp được tách. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/ Heptan) tạo ra rac-(3S,4S)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (549 mg, 70%). LC/MS (M+H) 368,1. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,10 - 1,72 (m, 10 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H) 2,74 - 3,19 (m, 2 H) 3,59 - 4,37 (m, 4 H) 5,69 (br s, 1 H) 6,29 (br s, 1 H) 6,82 - 7,07 (m, 1 H) 10,82 (br, s, 1 H).

Bước 6. Rac-(3S,4R)-tert-Butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-((4-nitrobenzoyl)oxy) piperidin-1-carboxylat. Bổ sung axit 4-nitrobenzoic (0,254 g, 1,52 mmol) và triphenylphosphin (0,461 g, 1,74 mmol) vào hỗn hợp chứa rac-(3S,4S)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,4 g, 1,09 mmol) trong toluen (6 mL). Hỗn hợp này được đuổi khí bằng nitơ và đậy bít kín trong bình bằng nắp có vách ngăn. DEAD (0,316 mL, 1,74 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù này. Tất cả các chất rắn được hòa tan và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được phân tách giữa nước muối và etyl axetat. Các lớp được tách và pha hữu cơ rửa bằng HCl 1N, natri bicacbonat bão hòa và sau đó là nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Heptan) để tạo ra rac-(3S,4R)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-((4-nitrobenzoyl)oxy) piperidin-1-carboxylat (499,5 mg, 88%). LC/MS (M+H) 517,2.

Bước 7. Rac-(3S,4R)-tert-Butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Bổ sung dioxan (8 mL) và NaOH (5 mL, dung dịch 1M) vào bình chứa (3S,4R)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-((4-nitrobenzoyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (499 mg, 0,96 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng đến 50 °C trong 1 gi và sau đó rót vào nước muối/EtOac. Các lớp được tách và pha nước được chiết hai lần bằng 25 mL etyl axetat. Các phần chiết etyl axetat kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến 100%) để tạo ra rac-(3S,4R)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (183 mg, 51%).

LC/MS (M+H) 368,2. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1,37 - 1,49 (m, 10 H) 1,60 - 1,88 (m, 3 H) 3,08 - 3,90 (m, 4 H) 4,34 - 4,48 (m, 1 H) 6,35 (br s, 1 H) 6,47 (br s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 10,42 (br s, 1 H).

Bước 8. Rac-(3S,4R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-4-ol. Bổ sung xyclohexen (2 mL) và HCl 1,25 M trong metanol (1 mL) vào hỗn hợp chứa rac-(3S,4R)-tert-butyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,1826 g) trong etanol (2 mL). Hỗn hợp này được đặt trong nitơ và Pd/C 10% được bổ sung và đun hồi lưu qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua Celite® và dịch lọc cô đặc để tạo ra rac-(3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-4-ol (150 mg, 98%). LC/MS (M+H) 234,2. ^1H NMR (400 MHz) δ 1,89 - 2,20 (m, 3 H) 3,03 - 3,22 (m, 1 H) 3,36 - 3,53 (m, 2 H) 4,12 - 4,28 (m, 1 H) 4,51 - 4,73 (m, 1 H) 7,02 (br s, 1 H) 7,36 (br s, 1 H) 8,38 (br s, 1 H).

Bước 9. Rac-1-((3S,4R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung NMM (0,083 mL, 0,73 mmol) vào hỗn hợp chứa rac-(3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-4-ol (75 mg, 0,24 mmol) trong DCM (2 mL) và axetonitril (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong bể nước đá trong 10 phút trong thời gian này dung dịch chứa acryloyl clo-rua (0,02 mL, 0,24 mmol) trong DCM (0,5 mL) được bổ sung từng giọt trong vòng 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 1,5 giờ. DMF (3 mL) được bổ sung và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và phần còn lại tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC để tạo ra rac-1-((3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (7,1 mg). LC/MS (M+H) 288,18.

Ví dụ 65: Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. Rac-N-((3R,5R)-5-Metylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung vào bình Parr khô Pd/C (200 mg) trong khí quyển N_2 . Sau đó, dung dịch chứa rac-(3R,5R)-benzyl 3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-carboxylat (xem Ví dụ 14, Bước 5, rac-trans, 559 mg, 1,398 mmol) trong MeOH/THF (30 mL/10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được đun

nóng đến 40 °C trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) trong 3 ngày. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra rac-N-((3R,5R)-5-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (rac-trans, 413 mg, 100 %) dưới dạng chất rắn màu hồng.

Bước 2. Rac-1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (15 mL) và acryloyl clorua (154 mg, 1,70 mmol, 1,1 đương lượng) ở 0 °C vào dung dịch chứa rac-N-((3R,5R)-5-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (413 mg, 1,542 mmol) trong THF (20 mL). Sau 2 giờ ở 0 °C, TLC (EtOAc: MeOH = 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL), và chiết bằng EtOAc (50 mL×2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (EtOAc: MeOH = 10:1) để tạo ra rac-1-((3R,5R)-3-((7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (221 mg, 50 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br s, 1H), 8,30 - 8,04 (m, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 6,83 (dd, J=10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 6,36 (dd, J=10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J=17,8 Hz, 1H), 5,89 (d, J=17,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,35 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,20 (m, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 3,61 - 3,37 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,53 (m, 1H), 0,98 - 0,88 (m, 3H), LC/MS (M+H) 285,9.

Ví dụ 66. (R)-1-(3-((5-(6-Methylpyridin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế dưới dạng dẫn xuất trong các Ví dụ 23-40. LC/MS (M+H) 363,2.

Ví dụ 67. 1-(5-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như mô tả trong Ví dụ 61, trừ việc không tách bất đối.

Ví dụ 68. 1-((2R,5S)-5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như mô tả trong Ví dụ 5, Bước 9; đỉnh 1: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (br s, 1H), 8,12 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=6,8, 18,8$ Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J=2,1, 16,7$ Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (br s, 0,5H), 4,56 (d, $J=10,3$ Hz, 0,5H), 4,37 (br s, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, $J=11,9, 10$ Hz, 0,5H), 2,60 (t, $J=12,0$ Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H), 19 H's obs; 19 exp. LC/MS (M+H) 286,2, hoặc $[\alpha]_D^{20} = +0,34$ ($c = 0,6$, MeOH).

Ví dụ 69: 1-(5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymethyl) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 7, *trừ việc không tách các chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh*.

LC/MS (M+H) 302,2. Xem Ví dụ 52.

Các Ví dụ 70, 71 và 72:

Ví dụ 70: (S)-1-(3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Ví dụ 71: 1-(3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Ví dụ 72: (R)-1-(3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. 1-tert-Butyl 3-methyl 3-methylpiperidin-1,3-dicarboxylat. Bổ sung từng giọt LHMDs (74,4 ml, 0,074 mol) ở -65°C trong điều kiện bảo vệ bằng N_2 vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-methyl piperidin-1,3-dicarboxylat (15 g, 0,062 mol) trong THF (250 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -65°C trong 1 giờ, MeI (10,5 g, 0,074 mol) được bổ sung từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy ở -65°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch thu được được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (dung dịch nước) (200 ml). Pha hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng MTBE (200 ml x2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc đến khô để tạo ra 1-tert-butyl 3-methyl 3-methylpiperidin-1,3-

dicarboxylat (15,86 g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (s, 3 H) 1,32 - 1,47 (m, 12 H) 1,94 (br s, 1 H) 3,05 (d, $J=12,30$ Hz, 2 H) 3,42 (br s, 1 H) 3,61 (br s, 3 H) 3,82 (br s, 1 H).

Bước 2. 1-tert-Butyl 3-metyl 3-metylpiperidin-1,3-dicarboxylat. Bổ sung LiOH·H₂O (7,76 g, 0,186 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl 3-metylpiperidin-1,3-dicarboxylat (15,86 g, 0,062 mol) trong THF (100 ml) và H₂O (10 ml). Hỗn hợp này được đun hồi lưu ở 70 °C trong 6 giờ. Sau khi TLC (Ete dầu hỏa/EtOAc, 4:1, nhuộm bằng iot) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp này được cô đặc đến khô. Phần còn lại được pha loãng bằng H₂O (300 mL) và sau đó được chiết bằng MTBE (100 mL x 2). Các pha hữu cơ được loại bỏ. Lớp nước thu được được axit hóa đến độ pH = 1 bằng HCl 1M (dung dịch nước) và sau đó được chiết hai lần bằng MTBE. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô để tạo ra 1-tert-butyl 3-metyl 3-metylpiperidin-1,3-dicarboxylat (13,97 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. tert-Butyl 3-isoxyanato-3-metylpiperidin-1-carboxylat. Bổ sung từng giọt TEA (3,5 mL, 24,5 mmol) và DPPA (6 mL, 27 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 3-metyl 3-metylpiperidin-1,3-dicarboxylat (5,97 g, 24,5 mmol) trong toluen khan (65 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó đun hồi lưu ở 90 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (100 mL) và chiết bằng MTBE (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc đến khô để tạo ra tert-butyl 3-isoxyanato-3-metylpiperidin-1-carboxylat (5,9 g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

Bước 4. tert-Butyl 3-amino-3-metylpiperidin-1-carboxylat. Bổ sung NaOH 2M (dung dịch nước) (140 ml) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-isoxyanato-3-metylpiperidin-1-carboxylat (5,89 g, 24,54 mmol) trong THF (140 ml). Dung dịch thu được được khuấy mãnh liệt ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC thể hiện rằng sản phẩm mong muốn đã được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH = 1 bằng HCl 1M (dung dịch nước) và sau đó được chiết bằng MTBE (200 ml x 3). Các pha hữu cơ được loại bỏ. Lớp nước thu được được bazơ hóa đến độ pH = 10 bằng NaOH 1M (dung dịch nước) và sau đó được chiết bằng MTBE (250 ml x 3). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối đến độ pH trung tính, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô để

tạo ra tert-butyl 3-amino-3-methylpiperidin-1-carboxylat (3,7 g, 36%) dưới dạng dầu không màu mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ d 1,09 (s, 3 H) 1,27 - 1,40 (m, 2 H) 1,46 (s, 10 H) 1,53 - 1,65 (m, 2 H) 3,04 - 3,56 (m, 4 H).

Bước 5. tert-Butyl 3-methyl-3-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. tert-Butyl 3-amino-3-methylpiperidin-1-carboxylat (3,3 g, 15,398 mmol) và tert-butyl 3-amino-3-methylpiperidin-1-carboxylat (3,9 g, 12,7 mmol) được khuấy ở 140 °C qua đêm. Sau khi TLC thể hiện rằng tert-butyl 3-amino-3-methylpiperidin-1-carboxylat đã được tiêu thụ, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (80 ml). Lớp DCM được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (dung dịch nước) và nước muối và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc /Ete dầu hỏa, 0-40%) để tạo ra tert-butyl 3-methyl-3-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (2,4 g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6. N-(3-Methylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung HCl 4M/dioxan (30 ml) từng giọt ở 0°C vào dung dịch chứa tert-butyl 3-methyl-3-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (3g, 6,2 mmol) trong dioxan (30 ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau khi LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô (2,6 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 7. 1-(3-methyl-3-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung acryloyl clorua (0,64 g, 7,115 mmol) từng giọt ở 0 °C vào dung dịch chứa N-(3-methylpiperidin-3-yl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (2,5g, 5,93 mmol) trong THF (100 ml) / NaHCO₃ bão hòa (dung dịch nước) (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ. Sau khi TLC thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 ml) và chiết bằng EtOAc(100 ml x 3). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/ete dầu hỏa = 0-66%) để tạo ra 1-(3-methyl-3-((7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-

yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (1,618 g, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 440,2.

Bước 8. 1-(3-((7H-Pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung LiOH·H₂O (0,2 g, 4,554 mmol) và t-BuOK (0,5 g, 4,554 mmol) vào dung dịch chứa 1-(3-methyl-3-((7-tosyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (1g, 2,277 mmol) trong THF (10 ml) và H₂O (2 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu ở 65°C trong 7 giờ. Sau khi TLC thể hiện rằng hầu hết nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp này được trung hòa bằng AcOH và cô đặc đến khô để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/EtOAc, 0-6%, 6-8%) để tạo ra 1-(3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (180 mg) (97% độ tinh khiết bằng LC-MS). Sản phẩm thô được tinh chế tiếp bằng SP1 (MeOH/EtOAc, 0-2%) để tạo ra 70 mg (12%) chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 3 H) 1,58 (br s, 1 H) 1,75 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 3,12 - 3,26 (m, 3 H) 3,59 (d, J=11,80 Hz, 1 H) 3,81 (br s, 1 H) 5,44 (br s, 1 H) 5,93 (br s, 1 H) 6,23 (br s, 1 H) 6,60 (br s, 2 H) 7,03 (d, J=3,26 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 11,00 - 11,57 (m, 1 H).

Bước 9. (R)-1-(3-((7H-Pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on và (S)-1-(3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bảy mươi miligam 1-(3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on được tách bằng SFC bất đối để tạo ra hai đỉnh, được gán tùy ý: đỉnh 1, (R)-1-(3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (17 mg) và đỉnh 2, (S)-1-(3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (21,3 mg). Đỉnh 1: (R)-1-(3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (d, J=1,25 Hz, 3 H) 1,58 (br s, 1 H) 1,68 - 1,83 (m, 2 H) 1,76 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 3,07 (br s, 2 H) 3,30 (br s, 1 H) 3,60 (d, J=13,55 Hz, 1 H) 3,78 (br s, 1 H) 5,50 (br s, 1 H) 5,96 (br s, 1 H) 6,20 (br s, 1 H) 6,57 (br s, 2 H) 7,03 (br s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 11,24 (br s, 1 H). Đỉnh 2: (S)-1-(3-((7H-Pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-3-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 3 H) 1,59 (br s, 2 H) 1,75 (d, J=8,28 Hz, 2 H) 3,06 (br s, 2 H) 3,31 (br s, 1 H) 3,60 (d, J=13,30 Hz, 1 H) 3,78 (br

s, 1 H) 5,48 (br s, 1 H) 5,96 (br s, 1 H) 6,19 (br s, 1 H) 6,57 (br s, 2 H) 7,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 11,25 (br s, 1 H).

Ví dụ 73: 1-[(3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3aS,7aS)-Benzyl 1-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat. Hỗn hợp chứa (3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (Ví dụ 8, Bước 7, đỉnh 2) (464 mg, 1,786 mmol), DIPEA (1,15 g, 8,928 mmol) và 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amin (300 mg, 1,786 mol) trong n-BuOH (6mL) được đun nóng đến 130 °C trong 8 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, DCM/MeOH, 1%-12%) để tạo ra (3aS,7aS)-benzyl 1-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (350 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (M+H) 393,4, ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,73-1,76 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 3 H), 2,51 (br, s, 1H), 3,05-2,41 (m, 2 H), 4,11-3,81 (m, 3 H), 4,81-4,47 (m, 3 H), 5,29-5,07 (m, 3 H), 6,79-6,35.

Bước 2. 4-((3aR,7aS)-Octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amin. Bỏ sung vào bình Parr khô, Pd/C (50 mg) trong khí quyển Ar. Sau đó, dung dịch chứa (3aS,7aS)-benzyl 1-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat (200 mg, 0,510 mol) trong EtOH (15 mL) được bỏ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,31 MPa (45 psi) ở 25 °C trong 18 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng EtOH. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amin (120 mg, 91,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 259,2.

Bước 3. 1-[(3aS,7aS)-1-(2-Amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on. Bỏ sung cẩn thận từng giọt acryloyl clorua (63 mg, 0,70 mmol) ở 0 °C vào dung dịch có khuấy chứa 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amin (150 mg, 0,58 mol) và

NaHCO₃ (150 mg, 1,74 mmol) trong H₂O (8 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi LC-MS thể hiện rằng 4-((3aR,7aS)-octahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amin đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (20 mL) và chiết bằng EtOAc (20 mL x4), lớp hữu cơ hỗn hợp được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 1-[(3aS,7aS)-1-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on (56 mg, 30,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,655 (s, 1H) 6,72-6,71 (d, 2H) 6,41 (s, 1H), 6,09-6,05 (d, 1H), 5,64-5,61 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,28-3,69 (m, 5H), 3,34-3,29 (d, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,09-1,72 (m, 5H).

Các Ví dụ 74 và 75:

Ví dụ 74: 1-[(3R,5R)-3-metyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Ví dụ 75: 1-((3S,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Xem Ví dụ 14 (Bước 5) và Ví dụ 65 (Bước 2).

Bước 1. 1-[(3R,5R)-3-metyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on và 1-((3S,5S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. rac-trans: 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (xem Ví dụ 14, Bước 5; Ví dụ 65, Bước 2) (150 mg) được tách bằng phương pháp SFC bất đối để tạo ra hai đỉnh được gán tùy ý: 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 1, 60 mg, 80 %) dưới dạng chất rắn màu trắng và 1-((3S,5S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 2, 60 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Điều kiện SFC: ChiralPak AD (250mmx30mm, 5 μm); 20% EtOH, NH₃H₂O; 60ml/phút. Đỉnh 1: 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (br s, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,06 (d, J=6,0 Hz, 2H), 6,84 (dd, J=10,2, 16,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (dd, J=10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J=18,6 Hz, 1H), 5,88 (dd, J=2,3, 16,8 Hz, 1H), 5,66 (d, J=10,3 Hz, 1H), 5,35 (dd, J=2,3, 10,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 1H), 4,06 - 3,84 (m,

2H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,00 - 0,86 (m, 3H), LCMS (M+H) 286,1.

Đỉnh 2: 1-((3S,5S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on:

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (br s, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,84 (dd, J=10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (dd, J=10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,08 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J=15,1 Hz, 1H), 5,66 (d, J=9,3 Hz, 1H), 5,35 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,19 (m, 1H), 4,06 - 3,82 (m, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,96 - 1,77 (m, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 1H), 1,23 (br s, 1H), 1,01 - 0,64 (m, 3H), LCMS (M+H) 286,1.

Ví dụ 76: 1-[(3aR,7aR)-1-(7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 8, trừ việc sử dụng rac-(3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat ở bước 7. LC/MS (M+H) 298,0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H) 8,09-8,07 (d, J=9,2Hz, 1H) 7,11 (s, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,69-5,85 (m, 1H), 4,69-4,68 (m, 0,5H), 4,27 (s, 1H), 3,90-3,74 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 0,5H), 2,19-1,74 (m, 4,5H).

Các Ví dụ 77 và 78:

Ví dụ 77: 1-[(3R,5R)-3-Metoxi-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Ví dụ 78: 1-{(3R,5R)-3-Metoxi-5-[methyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino] piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on.

Bước 1. N-((3R,5R)-1-Benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bỏ sung DIPEA (14,5 g, 112,32 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-clo-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (16,3 g, 41,18 mmol) và (3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-amin (12 g, 37,44 mmol) trong n-BuOH (250 mL). Hỗn hợp này được đun nóng đến 110 °C trong 3 ngày. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được pha loãng

trong EtOAc (800 mL) và nước (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/PE, 0% đến 30%) để tạo ra N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (15 g, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ -0,02 (s, 6 H), 0,82 (s, 9 H), 1,50-1,45 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 2 H), 2,75-2,73 (m, 1 H), 2,97 (br, s, 1 H), 3,69-3,49 (m, 2 H), 4,00-3,98 (m, 1 H), 4,49 (br, s, 1 H), 5,57 (br s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,17-7,15 (m, 5 H), 7,33-7,26 (m, 15 H), 7,99 (s, 1 H).

Bước 2. (3R,5R)-tert-Butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bỏ sung vào bình Parr, Pd/C 10% khan (1,5 g) được bỏ sung trong khí quyển Ar. Sau đó, dung dịch chứa N-((3R,5R)-1-benzyl-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (14,8 g, 21,76 mmol) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5,22 g, 23,94 mmol) trong MeOH (300 mL) được bỏ sung. Hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H_2 ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 40 °C trong 12 giờ. Sau khi TLC (PE/EtOAc, 4:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa ba lần bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra (3R,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (14,8 g, ~100%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 0,06 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 1,53 (s, 9 H), 1,83 (br, s, 1 H), 2,28 – 2,04 (m, 1 H), 3,09 (br s 1 H), 3,49 (br s, 2 H), 3,93-3,71 (m, 4 H), 4,44 (br, s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H) 7,26-7,14 (m, 15 H), 8,00 (s, 1 H).

Bước 3. (3R,5R)-tert-Butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bỏ sung n-Bu₄NF (11,38 g, 43,47 mmol) vào dung dịch chứa (3R,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (15 g, 21,74 mmol) trong THF khan (300 mL) và sau đó đun nóng đến 40 °C qua đêm. Sau khi TLC (PE/EtOAc, 4:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước (300 mL) và sau đó được chiết bằng EtOAc (200 mL x2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra (3R,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

yl)amino)piperidin-1-carboxylat (14,6 g, ~100%), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,37 - 7,08 (m, 17H), 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 4H), 3,23 (br s, 1H), 1,58 - 1,29 (m, 10H).

Bước 4. (3R,5R)-tert-Butyl 3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat và (3R,5R)-tert-butyl 3-metoxi-5-(metyl(7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung Ag₂O (0,48 g, 2,086 mmol), tiếp theo là MeI (0,6 g, 4,22 mmol) vào dung dịch chứa (3R,5R)-tert-butyl 3-hydroxy-5-((7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (0,6 g, 1,043 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được đậy kín và đun nóng đến 30 °C trong 48 giờ. Sau khi LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, và ~20% sản phẩm dimetyl hóa được tạo ra, hỗn hợp được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Các dịch lọc hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/PE, 0% đến 50%) để tạo ra (3R,5R)-tert-butyl 3-metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat và (3R,5R)-tert-butyl 3-metoxi-5-(metyl(7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (250 mg, 50 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS thể hiện rằng tỷ lệ mono-metyl hóa và di-metyl hóa là ~1:1. LC/MS (M+H) 590 và 604.

Bước 5. N-((3R,5R)-5-metoxypiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và N-((3R,5R)-5-metoxypiperidin-3-yl)-N-metyl-7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung HCl 4M (g)/dioxan (2 mL) ở 10~15 °C vào dung dịch chứa hợp chất được mono và dimetyl hóa (250 mg, 0,36 mmol) trong DCM (2 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, LC-MS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch phản ứng được cô đặc để tạo ra N-((3R,5R)-5-metoxypiperidin-3-yl)-7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và N-((3R,5R)-5-metoxypiperidin-3-yl)-N-metyl-7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (208 mg, 100%), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 490,1 và 504,1.

Bước 6. 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-((7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on và 1-((3R,5R)-3-Metoxi-5-(metyl(7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung từng giọt acrylo-

yl clorua (40 mg, 0,43 mmol) ở 0-5 °C vào dung dịch có khuấy chứa hợp chất được mono/dimetyl hóa (208 mg, 0,36 mmol) trong THF (5 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5 mL). Sau khi hỗn hợp thu được được khuấy ở 0~10 °C trong 2 giờ, TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) cho thấy amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (10 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mLx3), lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra 1-((3R,5R)-3-metoxo-5-((7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on và 1-((3R,5R)-3-metoxo-5-(metyl(7-trityl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thô (240 mg, ~100%), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 7. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metoxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on và 1-((3R,5R)-3-Metoxo-5-(metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Dung dịch chứa hợp chất được mono/dimetyl hóa (240 mg, 0,44 mmol) trong TFA (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường (10~20 °C) qua đêm. Sau khi TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) thể hiện là còn lại ~30% nguyên liệu ban đầu, hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 40 °C trong 6 giờ nữa đến khi LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng THF và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-metoxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (32 mg, 24% cho 3 bước) và 1-((3R,5R)-3-metoxo-5-(metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (25 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Đỉnh 1(mono-Me): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,69 (d, J=16,1 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,07 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (d, J=14,1 Hz, 2H), 2,15 (br s, 1H), 1,85 (br s, 1H), Đỉnh 2 (di-Me): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (br s, 1H), 8,19 - 8,04 (m, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,69 (m, 1H), 6,68 - 6,53 (m, 1H), 6,10 (dd, J=7,2, 16,6 Hz, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 1H), 5,03 - 4,80 (m, 1H), 4,72 (d, J=13,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,19 (d, J=14,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J=12,1 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,10 (m, 6H), 2,96 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,18 - 1,90 (m, 2H).

Ví dụ 79: 1-[(1S,2S,5S)-2-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như mô tả trong Ví dụ 16, trừ việc định 2 sau khi tách bất đối được chuyển qua bước 3 và 4.

Ví dụ 80-87:

Các hợp chất sau được điều chế như trong Ví dụ 41, bằng cách sử dụng axit hoặc clo-rua axit thích hợp.

Ví dụ	LC/MS	Tên
80	348,2	(2E)-4,4-diflo-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]but-2-en-1-on
81	366,2	(2E)-4,4,4-triflo-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]but-2-en-1-on
82	355,2	(2E)-4-(dimethylamino)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]but-2-en-1-on
83	355,2	(2E)-4-(dimethylamino)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]but-2-en-1-on
84	312,2	(2E)-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]but-2-en-1-on
85	312,2	2-metyl-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on
86	324,2	xyclobut-1-en-1-yl[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]metanon
87	330,2	(2E)-4-flo-1-[(3aS,7aS)-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrido[2,3-c]pyridin-6-yl]but-2-en-1-on

Ví dụ 88: 1-[(3R,5R)-3-(Dimethylamino)-5-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 57, trừ việc sử dụng chất đồng phân tran.

Bước 1. (3R,5R)-N3,N3-Dimetyl-N5-(7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3,5-diamin

Bổ sung từng giọt HCl4N / dioxan (10 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa (3R,5R)-tert-butyl 3-(dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (300 mg, 0,498 mmol) trong dioxan (15 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch phản ứng được cô đặc để tạo ra (3R,5R)-N3,N3-dimetyl-N5-(7-trityl-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3,5-diamin thô (300 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. 1-((3R,5R)-3-(Dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung từng giọt acryloyl clorua (59,4 mg, 0,657 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa (3R,5R)-N3,N3-dimetyl-N5-(7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3,5-diamin (300 mg, 0,597 mmol) trong THF (18 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ (18 mL) ở 0 °C. Sau khi hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (10 mL) và chiết bằng EtOAc (30 mL×2), lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

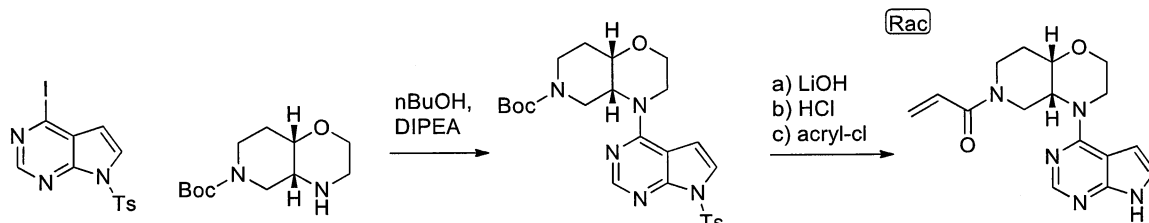
Bước 3. 1-((3R,5R)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-(dimethylamino) piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. 1-((3R,5R)-3-(Dimethylamino)-5-((7-trityl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (170 mg, 0,305 mmol) trong TFA (5 mL) được khuấy ở 30 °C qua đêm. TLC (DCM/MeOH/NH₄OH, 10:1:1) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/NH₃/DCM = 0-10%) và tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra 1-((3R,5R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-(dimethylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (59 mg, 61,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 315,2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,26 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,60 (br s, 2H), 5,98 (d, J=15,8 Hz, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 3,59 (br s, 4H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,08 (br s, 1H), 1,87 (br s, 1H).

Ví dụ 89: 1-((3aS,7aS)-1-[5-(2-Metoxetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl}prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 8, trừ việc sử dụng rac-(3aS,7aS)-benzyl hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-carboxylat và 4-clo-5-(2-metoxetyl)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin ở bước 7. LC/MS (M+H) 356,2. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,44 - 1,99 (m, 5 H) 2,42 - 2,58 (m, 1 H) 2,83-2,77 (m, 1 H) 2,89 - 3,06 (m, 2 H) 3,24 - 3,38 (m, 4 H) 3,59-3,42 (m, 3 H) 3,98-3,91 (m, 1 H) 4,25 - 4,41 (m, 1 H) 4,45 - 4,65

(m, 2 H) 5,21 (dd, $J=9,37, 3,32$ Hz, 1 H) 5,89 - 6,15 (m, 2 H) 6,95 (s, 1 H) 8,33 (br s, 1 H) 10,25 (br s, 1 H).

Ví dụ 90: 1-[(4aR,8aS)-4-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-2H-pyrido [4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-yl]prop-2-en-1-on.

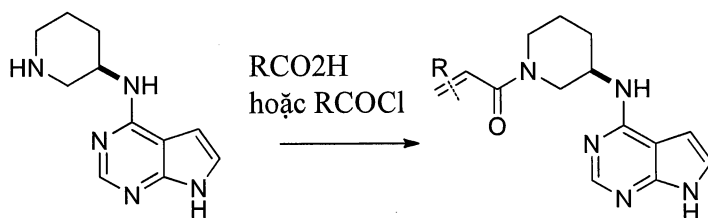


Bước 1. (4aR,8aS)-tert-Butyl 4-(7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxylat. Bổ sung DIPEA (0,9 mL, 5 mmol) vào bình chứa (4aR,8aS)-tert-butyl hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxylat (500 mg, 2,06 mmol) và 4-iodo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (800 mg, 2,0 mmol) trong n-Butanol (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 85 °C qua đêm và sau đó rót vào nước muối/etyl axetat. Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết etyl axetat kết hợp được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silic oxit, 12 g, EtOAc/Hep) để tạo ra (4aR,8aS)-tert-butyl 4-(7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxylat (877 mg, 85%).

Bước 2. 1-((4aR,8aS)-4-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-yl)prop-2-en-1-on. Tương tự như Ví dụ 12 (các bước 2-4). LC/MS (M+H) 314,2. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 1,70 - 2,07 (m, 2 H) 2,90 (t, $J=12,59$ Hz, 1 H) 3,16 - 3,65 (m, 3 H) 3,70 - 3,99 (m, 3 H) 4,15 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H) 4,36 (d, $J=11,13$ Hz, 1 H) 4,48 - 4,87 (m, 2 H) 5,52 - 5,77 (m, 1 H) 6,32 (d, $J=16,79$ Hz, 1 H) 6,44 - 6,70 (m, 2 H) 7,13 (d, $J=3,71$ Hz, 1 H) 8,18 - 8,42 (m, 1 H) 10,95 (br s, 1 H).

Ví dụ 91-107:

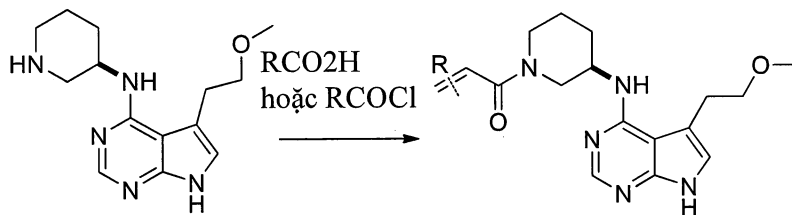
Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng axit hoặc clorua axit tương ứng ở bước cuối cùng.



Ví dụ	LC/MS	Tên
91	290	2-flo-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
92	329	2-[(dimetylamino)metyl]-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
93	302	2-(hydroxymetyl)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
94	316	2-(metoxymetyl)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
95	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
96*	325	3-metyl-2-{[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]cacbonyl} but-2-ennitril
97	344	metyl (3E)-5-oxo-5-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]pent-3-enoat
98	318	(2E)-3-(metylsulfanyl)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
99	325	(2E)-2-{[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]cacbonyl} pent-2-ennitril
100	302	(2Z)-4-hydroxy-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
101	367	3-oxo-3-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]-2-(tetrahydro-4H-pyran-4-yliden)propannitril
102	286	(2Z)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
103	272	1-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
104	272	1-[(3S)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
105	286	(2E)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
106	329	(2E)-4-(dimetylamino)-1-[(3S)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
107	338	(2E)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1-[(3R)-3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on

Ví dụ 108-111:

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc ở bước cuối cùng axit hoặc clorua axit tương ứng được sử dụng.



Ví dụ	LC/MS	Tên
108	387	(2E)-4-(dimethylamino)-1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxyletyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino} piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
109	344	(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxyletyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino} piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
110	344	1-[(3R)-3-{[5-(2-metoxyletyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino} piperidin-1-yl]-2-metylprop-2-en-1-on

Ví dụ 111: 1-[(3aR,7aR)-1-(5-Axetyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. 1-[(3aR,7aR)-1-(5-Axetyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on. Bổ sung axetonitril/nước 0,1% TFA (5 mL) vào bình chứa 1-((3aR,7aR)-1-(5-etylnyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on (30 mg, 0,1 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra 1-[(3aR,7aR)-1-(5-axetyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)octahydro-6H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6-yl]prop-2-en-1-on (9,4 mg). LC/MS (M+H) 340,2.

Ví dụ 112: 1-[(3S,4R)-4-metyl-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 11, Bước 5. 1-((3R,4S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 1) và 1-((3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (đỉnh 2). rac-1-((3R,4S)-3-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (120 mg) được tách bằng phương pháp sắc ký bất đối để tạo ra 1-

((3R,4S)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Đỉnh 1, 47,8 mg, 80 %) dưới dạng chất rắn màu trắng và 1-((3S,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Đỉnh 2, 48,2 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. SFC bất đối: ChiralPak AD (250 x 30 mm, 5 μ m); 30% EtOH/NH₄OH; 30% EtOH (005% NH₃ trong H₂O) trong CO₂), 60 ml/phút. Dữ liệu của đỉnh 1 (Ví dụ 11): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (br s, 1H), 8,08 (d, J=14,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,88 - 6,72 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,12 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,21 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J=14,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,71 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,83 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,66 (t, J=12,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,82 (d, J=11,5 Hz, 2H), 1,28 - 1,13 (m, 1H), 0,94 (dd, J=6,1, 11,7 Hz, 3H), LCMS (M+H) = 285,9. Dữ liệu của đỉnh 2 (Ví dụ 112): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (br s, 1H), 8,09 (d, J=14,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,12 (d, J=16,6 Hz, 1H), 5,68 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=13,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,70 (m, 1H), 3,02 (t, J=13,3 Hz, 1H), 2,83 (t, J=11,7 Hz, 1H), 2,66 (t, J=12,0 Hz, 1H), 2,42 (t, J=11,5 Hz, 1H), 1,82 (d, J=11,3 Hz, 2H), 1,30 - 1,12 (m, 1H), 0,94 (dd, J=6,0, 11,5 Hz, 3H), LCMS (M+H) 285,9.

Ví dụ 113: rac-1-[(3S,4S)-4-Hydroxy-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 5, trừ việc sử dụng amin (rac-(3R,4R)-tert-butyl 3-amino-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat). 1-[(3S,4S)-4-Hydroxy-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. Bổ sung DBU (0,20 mL, 1,3 mmol), tiếp theo là acryloyl clorua (29,6 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch chứa rac-(3R,4R)-3-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-4-ol (100 mg, 0,33 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và một phần nguyên liệu thô (50 mg) được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra rac-1-[(3S,4S)-4-hydroxy-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (5,0 mg). LC/MS (M+H) 288,2.

Ví dụ 114 và 115:

Ví dụ 114: 1-[(2S,5S)-2-metyl-5-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Ví dụ 115: 1-[(2R,5R)-2-metyl-5-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 5, trừ việc sử dụng rac-trans-(2S,5S)-tert-butyl 5-amino-2-metylpiperidin-1-carboxylat.

Bước 1. (2R,5R)-Benzyl 5-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylpiperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa 2,4-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (266,5 mg, 1,425 mmol), DIPEA (613 mg, 4,75 mmol) và rac-(2R,5R)-benzyl 5-amino-2-metylpiperidin-1-carboxylat (270 mg, 0,950 mmol) trong n-BuOH (10 mL) được đun nóng đến 130 °C qua đêm. LC-MS cho thấy rac-(2R,5R)-benzyl 5-amino-2-metylpiperidin-1-carboxylat đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô trong chân không và phần còn lại tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, PE/EA, 12%-100%) để tạo ra (2R,5R)-benzyl 5-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylpiperidin-1-carboxylat (290 mg, 76,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (br s, 1H), 7,57 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,21 - 6,98 (m, 6H), 6,78 (br s, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,92 - 4,79 (m, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 3,19 (d, J=12,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,66 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H), 1,22 - 1,10 (m, 3H).

Bước 2. N-((3R,6R)-6-Metylpiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bỏ sung vào bình Parr, Pd/C 10% (100 mg) được bỏ sung trong khí quyển Ar. Sau đó, dung dịch chứa (2R,5R)-benzyl 5-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylpiperidin-1-carboxylat (290 mg, 0,727 mmol) trong MeOH (20 mL) được bỏ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,31 MPa (45 psi) ở 25 °C trong 18 giờ. Sau khi TLC (DCM/MeOH, 10:1) cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ, hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra rac-N-((3R,6R)-6-metylpiperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (180 mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. rac- 1-((2R,5R)-5-((7H-Pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung từng giọt acryloyl clorua (55,7 mg, 0,619

mmol) vào dung dịch có khuấy chứa rac-N-((3R,6R)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (130 mg, 0,563 mmol) trong dung dịch nước NaHCO₃ (1mL) và THF (1 mL) ở 0 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ. TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 10:1:1) cho thấy rac-N-((3R,6R)-6-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (5 mL) và chiết bằng EtOAc (5 mL*4), lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra rac- 1-((2R,5R)-5-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (30 mg, 18,75%).

Bước 4. 1-[(2S,5S)-2-methyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on và 1-[(2R,5R)-2-methyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. rac- 1-((2R,5R)-5-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on được tinh chế bằng SFC bất đối để tạo ra hai đỉnh, hóa lập thể được gán tùy ý: Đỉnh 1, 1-[(2S,5S)-2-methyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (5,1 mg) và Đỉnh 2, 1-[(2R,5R)-2-methyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (5,2 mg).

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak IC 250x4,6mm I.D., 5 µm; Pha động: etanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; Tốc độ dòng: 2,35ml/phút; Bước sóng: 215nm

Đỉnh: ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,06 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,38 (br s, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,80 (br s, 1H), 1,57 - 1,45 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,8 Hz, 3H). Đỉnh: ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8,16 (s, 1H), 7,07 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 5,96 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50 - 4,22 (m, 2H), 3,52 - 3,34 (m, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,29 (s, 3H).

Ví dụ 116: Rac-1-((1R,4R,5S)-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)prop-2-en-1-on.

Để điều chế hệ vòng tương tự xem (Tetrahedron, 2012, 68, 7848). Bước 1. Rac-(1R,3S,4S)-metyl 2-benzyl-2-azabixyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylat. Bổ sung vào bình Parr rac-(1S,3S,4R)-metyl 2-benzyl-2-azabixyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat (1,0 g,

4,11 mmol), EtOAc/HOAc (10:1, 20 mL) và 10% Pd/C (50 mg). Phản ứng được lắc trong 4 giờ trong H₂ ở áp suất 0,276 MPa (40 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và dung môi được loại bỏ để tạo ra rac-(1R,3S,4S)-metyl 2-benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylat (990 mg). GC/MS 245. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,16 - 1,51 (m, 3 H) 1,53 - 1,75 (m, 2 H) 1,89 - 2,08 (m, 2 H) 2,56 (d, *J*=3,90 Hz, 1 H) 2,72 (s, 1 H) 3,36 (s, 1 H) 3,68 - 3,87 (m, 4 H) 7,12 - 7,45 (m, 5 H).

Bước 2. Rac-((1R,3S,4S)-2-Benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)metanol. Bổ sung LAH (9,05 mL, 1M trong THF) vào dung dịch chứa rac-(1R,3S,4S)-metyl 2-benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carboxylat (2,2 g, 9,0 mmol) trong THF (20 mL) ở 0 °C. Sau khi bổ sung hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào NaOH 1N/Et₂O và các lớp được tách. Pha hữu cơ được thu gom và lớp nước được chiết (2 x) bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu (1,52 g, 78%), mà được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. GC/MS 217. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,11 - 1,43 (m, 3 H) 1,51 - 1,72 (m, 2 H) 1,81 (d, *J*=9,76 Hz, 1 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 2,17 - 2,28 (m, 2 H) 3,17 - 3,38 (m, 2 H) 3,60 - 3,81 (m, 2 H) 4,16 (q, *J*=7,15 Hz, 1 H) 7,18 - 7,41 (m, 5 H).

Bước 3. Rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-benzyl-2-azabicyclo[3.2.1]octan. Bổ sung Bu₄N₃ (2,97 g, 10,1 mmol) vào bình chứa rac-((1R,3S,4S)-2-benzyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)metanol (2,0 g, 9,20 mmol) trong DCM (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến -78 °C và Xtal-FluorE (2,37 g, 4,25 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau 2 giờ, phản ứng được ngừng bằng NaOH 3,75 N (100 mL). Các lớp được tách và pha hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 5 đến 45%) để tạo ra rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-benzyl-2-azabicyclo[3.2.1]octan (1,0 g, 45%). GC/MS 242. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,08 - 1,51 (m, 3 H) 1,69 - 1,99 (m, 2 H) 2,15 (d, *J*=11,32 Hz, 1 H) 2,33 - 2,48 (m, 2 H) 2,73 (d, *J*=13,27 Hz, 1 H) 3,19 (br s, 1 H) 3,34 - 3,60 (m, 3 H) 7,14 - 7,44 (m, 5 H).

Bước 4. Rac-(1R,4R,5S)-2-benzyl-2-azabicyclo[3.2.1]octan-4-amin. Bổ sung THF:H₂O (10:1, 20 mL) và PPh₃ (2,3 g, 8,62 mmol) vào bình chứa rac-(1R,4R,5S)-4-azido-2-benzyl-2-azabicyclo[3.2.1]octan (1,9 g, 7,84 mmol). Hỗn hợp phản ứng được

đun nóng đến 50 °C qua đêm và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM/NH₄OH (10:1 MeOH/NH₄OH), 5 đến 20%) để tạo ra rac-(1R,4R,5S)-2-benzyl-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-amin (1,25 g, 73%) dưới dạng dầu. GC/MS 216. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,12 - 1,47 (m, 3 H) 1,68 - 1,94 (m, 2 H) 2,06 (d, *J*=12,10 Hz, 1 H) 2,17 - 2,30 (m, 1 H) 2,36 - 2,52 (m, 2 H) 2,74 (br s, 1 H) 3,13 (t, *J*=4,68 Hz, 1 H) 3,35 - 3,55 (m, 3 H) 7,15 - 7,45 (m, 5 H).
 Bước 5. Rac- N-((1R,4R,5S)-2-Benzyl-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-yl)-2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung n-BuOH (10 mL), DIPEA (2,2 mL, 12,5 mmol) và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,07 g, 5,69 mmol) vào bình chứa rac-(1R,4R,5S)-2-benzyl-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-amin (1,23 g, 5,68 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng đến 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần còn lại pha loãng bằng DCM/H₂O. Các lớp được tách và lớp nước được chiết (2 x EtOAc). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 80 đến 100%) tạo ra rac-N-((1R,4R,5S)-2-benzyl-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-yl)-2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (1,44 g, 68%). LC/MS (M+H) 368,1. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,24 - 1,34 (m, 2 H) 1,37 - 1,61 (m, 3 H) 1,71 (s, 2 H) 1,76 - 2,04 (m, 4 H) 2,65 (br s, 3 H) 3,21 (br s, 1 H) 3,38 - 3,57 (m, 2 H) 4,16 (q, *J*=7,41 Hz, 1 H) 6,42 (br s, 1 H) 7,09 (br s, 1 H).

Bước 6. Rac-N-((1R,4R,5S)-2-Azabixyclo[3.2.1]octan-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung EtOH (40 mL), 10% Pd/C (400 mg) và amoni format (1,08 g, 16,6 mmol) vào bình đáy tròn chứa rac-N-((1R,4R,5S)-2-benzyl-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-yl)-2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (1,22 g, 3,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và dung môi được loại bỏ để tạo ra rac-N-((1R,4R,5S)-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thô, được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 244,1. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,29 - 1,63 (m, 4 H) 1,80 (d, *J*=9,76 Hz, 1 H) 2,09 (d, *J*=12,10 Hz, 1 H) 2,69 (d, *J*=3,90 Hz, 1 H) 2,84 (d, *J*=14,05 Hz, 1 H) 3,29 (d, *J*=4,68 Hz, 1 H) 3,49 (br s, 1 H) 4,04 (t, *J*=4,10 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H).

Bước 7. Rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung DIPEA (0,31 mL, 1,75 mL) vào bình chứa rac-N-((1R,4R,5S)-2-azabixyclo[3.2.1]octan-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (129 mg, 0,53 mmol) trong DCM ở 0 °C. Sau 30 phút, acryloyl clorua (59,3 mg, 0,64 mmol trong 5 mL DCM) được bỏ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó rót vào nước/DCM. Các lớp được tách và lớp nước được chiết (2 x DCM). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra rac-1-((1R,4R,5S)-4-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)prop-2-en-1-on thô (110 mg), một phần (50 mg) được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra (6,5 mg) nguyên liệu tinh khiết. LC/MS (M+H) 298,2.

Ví dụ 117: 1-[(2S,5S)-2-(Hydroxymetyl)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Ví dụ 118: 1-[2-(Hydroxymetyl)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Ví dụ 118: Được điều chế như mô tả trong Ví dụ 7, trừ việc (2S,5S)-benzyl 5-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (chất đồng phân cis khác, đỉnh 2) được chuyển qua các bước 7- 10. LC/MS (M+H) 302,2. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,72 - 2,22 (m, 4 H) 2,81 - 2,99 (m, 1 H) 3,65 - 3,85 (m, 2 H) 3,88 - 4,17 (m, 2 H) 4,25 - 4,45 (m, 1 H) 5,80 (d, *J*=12,10 Hz, 1 H) 6,26 (d, *J*=16,78 Hz, 1 H) 6,80 - 6,99 (m, 2 H) 7,39 (br s, 1 H) 8,21 - 8,40 (m, 1 H).

Ví dụ 119: 1-[(4aS,8aS)-4-(7H-Pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(5H)-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 1, trừ việc sử dụng (4aS,8aS)-tert-butyl hexahydro-2H-pyrido[4,3-b][1,4]oxazin-6(7H)-carboxylat thay cho (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 314,2. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,32 - 1,58 (m, 2 H) 2,45 - 2,76 (m, 2 H) 3,46 - 3,95 (m, 3 H) 3,98 - 4,14 (m, 2 H) 4,80 (d, *J*=12,49 Hz, 1 H) 5,10 (d, *J*=12,88 Hz, 1 H) 5,74 (d, *J*=11,52 Hz, 1 H) 6,22 - 6,57 (m, 2 H) 6,90 (dd, *J*=16,88, 10,44 Hz, 1 H) 7,08 - 7,29 (m, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 9,98 (br s, 1 H).

Ví dụ 120: 1-(4-([(3S,4R)-1-Acryloyl-4-piperidin-3-yl]amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl)prop-2-en-1-on.

Ví dụ 121: rac-1-((2R,3S)-3-((7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc rac-(2R,3S)-benzyl 3-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 286,4.

Ví dụ 122: 1-((3aR,7aR)-3a-methyl-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on.

1-((3aR,7aR)-3a-methyl-1-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)hexahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-6(2H)-yl)prop-2-en-1-on được điều chế như trong Ví dụ 59, trừ việc sử dụng (4-((3aS,7aR)-6-benzyl-3a-metyloctahydro-1H-pyrido[2,3-c]pyridin-1-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin ở bước 5. LC/MS (M+H) 312,2.

Ví dụ 123: 1-[(5S)-2,2-Dimethyl-5-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. Để điều chế, xem Ví dụ 61 và Ví dụ 67.

Ví dụ 124 và 125:

Ví dụ 124: 1-[(2R,5R)-2-ethyl-5-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Ví dụ 125: 1-[(2S,5S)-2-ethyl-5-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 9 đối với dẫn xuất cis, bắt đầu từ các trans-amin tinh khiết về mặt quang học được tách bằng SFC bất đối (Đỉnh 1 và 2). Đỉnh 1: 1-[(2R,5R)-2-ethyl-5-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

LC/MS (M+H) 300,3. ¹HNMR cho thấy là thể hiện hai tập hợp tín hiệu có thể thu được từ các rotame ở nhiệt độ trong phòng. ¹HNMR ở 345 K: (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 6,96 – 6,94 (m, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 1H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,82 – 5,78 (m, 1 H), 5,30 - 5,28 (m, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 3H), 3,07 (br s biểu kiến, nước + 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,55 – 1,35

(m, 2H), 0,75 (t, J=10 Hz, 3H). Đỉnh 2: 1-[(2S,5S)-2-ethyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. LC/MS (M+H) 300,3. ¹H NMR ở 345 K: (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (br s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 6,96 – 6,94 (m, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 1H), 6,58 – 6,55 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,82 – 5,78 (m, 1H), 5,30 – 5,28 (m, 1H), 4,30 – 4,24 (m, 3H), 3,07 (br s biểu kiến, nước + 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,55 – 1,35 (m, 2H), 0,75 (t, J=10 Hz, 3).

Ví dụ 126 và 127:

Ví dụ 126: 1-((1S,4S,5R)-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)prop-2-en-1-on.

Ví dụ 127: 1-((1R,4R,5S)-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)prop-2-en-1-on.

Các hợp chất Ví dụ 126 và 127 được điều chế bằng cách tinh chế sản phẩm raxemic của Ví dụ 116 bằng RP-HPLC bất đối (IA, 21x250 mm, 5μm, CO₂/0,1% NH₄OH trong EtOH, 80:20 A/B giữ trong 10 phút, 40 °C, 75 ml/phút), hóa lập thể tuyệt đối được gán tùy ý.

Đỉnh 1: thời gian lưu = 5,67 phút (IA, 4,6x100mm, 5μm, CO₂/0,1% NH₄OH trong EtOH, 800:20 giữ trong 10 phút), Ví dụ 126: LC/MS (M+H) 297,9. Đỉnh 2: thời gian lưu = 5,72 phút (như trên), Ví dụ 127: LC/MS (M+H) 297,9.

Ví dụ 128: 1-[(3R,5S)-3-metyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Để điều chế 1-[(3R,5S)-3-metyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on, xem Ví dụ 14, Bước 8. Đỉnh 2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,10 (d, J=14,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,12 (dd, J=7,8, 16,8 Hz, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 1H), 4,71 (d, J=11,8 Hz, 1H), 4,49 – 4,30 (m, 1H), 4,03 (d, J=11,5 Hz, 1H), 2,81 – 2,54 (m, 1H), 2,42 – 2,15 (m, 1H), 2,06 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,38 – 1,18 (m, 1H), 0,99 – 0,88 (m, 3H), LCMS (M+H) 285,9.

Ví dụ 129: rac-1-[(2S,5R)-2-metyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino) piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Để điều chế rac-1-[(2S,5R)-2-metyl-5-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on, xem Ví dụ 5, Bước 8. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (br s, 1H), 8,12 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=6,8, 18,8$ Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J=2,1, 16,7$ Hz, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,81 (br s, 0,5H), 4,56 (d, $J=10,3$ Hz, 0,5H), 4,37 (br s, 0,5H), 4,20 - 3,95 (m, 1,5H), 2,96 (t, $J=11,9$ Hz, 0,5H), 2,60 (t, $J=12,0$ Hz, 0,5H), 1,92 - 1,59 (m, 4H), 1,30 - 1,07 (m, 3H).

Ví dụ 130: 1-[(3R,4R)-4-metyl-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, Bước 4, trừ việc sử dụng N-metyl-N-[(3R,4R)-4-metylpiperidin-3-yl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin làm thành phần amin. LC/MS (M+H) 300,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 - 1,19 (m, 3 H) 1,49 - 1,85 (m, 2 H) 2,41 (br s, 1 H) 3,34 (s, 3 H) 3,39 - 4,08 (m, 4 H) 4,86 (br s, 1 H) 5,48 - 5,78 (m, 1 H) 6,12 (d, $J=16,39$ Hz, 1 H) 6,56 (br s, 1 H) 6,74 - 6,93 (m, 1 H) 7,14 (br s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 11,66 (br s, 1 H).

Ví dụ 131: 1-[(1S,6R)-8-(7H-Pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[4.2.0]oct-3-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng (1S,6R)-tert-butyl 3,8-diazabixyclo[4.2.0]octan-3-carboxylat ở bước 1. LC/MS (M+H) 284,1.

Ví dụ 132: rac-1-[(3S,4S)-4-metyl-3-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12 trừ việc sử dụng rac-(3R,4R)-tert-butyl 3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat ở Bước 1. LC/MS (M+H) 286,2. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,97 (d, $J=6,87$ Hz, 3 H) 1,39 - 1,63 (m, 1 H) 1,84 (d, $J=10,44$ Hz, 1 H) 2,00 - 2,22 (m, 1 H) 2,89 (t, $J=10,30$ Hz, 1 H) 3,98 - 4,19 (m, 1 H) 4,26 - 4,52 (m, 1 H) 5,33 (d, $J=9,34$ Hz, 1 H) 5,66 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H) 5,89 (d, $J=16,21$ Hz, 1 H) 6,06 (d, $J=15,66$ Hz, 1 H) 6,33 (dd, $J=16,76, 10,44$ Hz, 1 H) 6,60 - 6,87 (m, 2 H) 7,07 (br s, 1 H) 7,97 - 8,21 (m, 1 H) 11,46 (br s, 1 H).

Ví dụ 133: 1-[(3R)-3-[Metyl(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng (R)-tert-butyl 3-(methylamino)piperidin-1-carboxylat, ở bước 1. LC/MS (M+H) 285,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49-1,53 (m, 1 H), 1,80-1,82 (d, *J*=9,28 Hz, 2 H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,55-2,63 (m, 1 H), 2,85-2,90 (t, *J*=11,48 Hz, 0,5 H), 2,99-3,04 (t, *J*=12,7 Hz, 0,5 H), 3,22-3,24 (d, *J*=11,72 Hz, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 5,64-5,69 (t, *J*=13,2 Hz, 1 H), 6,09-6,12 (dd, *J*=2,0,16,7 Hz, 1 H), 6,55-6,57 (d, *J*=9,28 Hz, 1 H), 6,75-6,84 (m, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H), 11,65 (br s, 1 H).

Ví dụ 134: 1-[(1R,6S)-8-(7H-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[4.2.0]oct-3-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng (1R,6S)-tert-butyl 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octan-3-carboxylat ở bước 1. LC/MS (M+H) 284,1.

Ví dụ 135 và 136:

Ví dụ 135: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-Methoxyetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl](metyl)amino}-piperidin-1-yl]but-2-en-1-on.

Ví dụ 136: 1-[(3R)-3-{[5-(2-Methoxyetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl](metyl)amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng (R)-tert-butyl 3-(methylamino)piperidin-1-carboxylat và 4-clo-5-(2-methoxyetyl)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin ở bước 1 và ở bước 4, axit (E)-but-2-enoic và axit acrylic được sử dụng kết hợp với EDCI/DIEA/DCM. Ví dụ 135: LC/MS (M+H) 358,1. Ví dụ 136: LC/MS (M+H) 344,1.

Ví dụ 137: 1-[(3R)-3-{[5-(4-Hydroxybenzyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng 5-(4-(benzyloxy)benzyl)-4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin ở bước 1 và bước bổ sung để loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl sau khi chuyển vị clo. Ở bước 4, axit acrylic được sử dụng kết hợp với EDC/DIPEA/DMAP/DMF. LC/MS (M+H) 378,1.

Ví dụ 138: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(4-Hydroxybenzyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]but-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng 5-(4-(benzyloxy)benzyl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin ở bước 1 và bước bổ sung loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl sau khi chuyển vị clo. Ở bước 4, axit (E)-but-2-enoic được sử dụng kết hợp với EDC/DIPEA/DMAP/DMF.

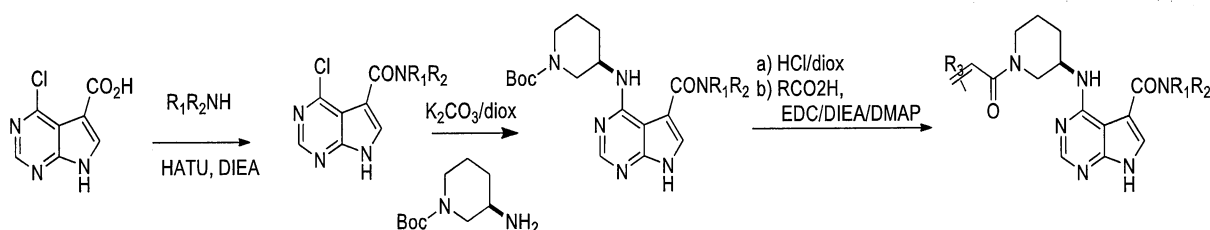
Ví dụ 138: LC/MS (M+H) = 392,0.

Ví dụ 139: 1-[(3R)-3-{[5-(4-hydroxybenzyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl] amino}piperidin-1-yl]-2-metylprop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 12, trừ việc sử dụng 5-(4-(benzyloxy)benzyl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin ở bước 1 và bước bổ sung là loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl sau khi chuyển vị clo. Ở bước 4, axit (E)-but-2-enoic được sử dụng kết hợp với EDC/DIPEA/ DMAP/DMF. Ví dụ 139: LC/MS (M+H) 392,3.

Ví dụ 140-148:

Các hợp chất Ví dụ 140-148 được điều chế được theo sơ đồ dưới đây



Ví dụ 140

Bước 1. 4-clo-N,N-dimetyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit. Bổ sung vào bình axit 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic (200 mg, 1,01 mmol), dimetyl amin (82,5 mg, 1,01 mmol) và CH₃CN (2 mL). Sau 10 phút, HATU (476 mg, 1,21 mmol) và DIEA (0,44 mL, 2,43 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó rót vào nước/DCM. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ rửa bằng nước, nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 10%) để tạo ra 4-clo-N,N-dimetyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 44%). LC/MS (M+H) 225,1.

Bước 2. (R)-tert-Butyl 3-((5-(dimethylcarbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (267mg, 1,34 mmol) và K₂CO₃ (123 mg, 0,89 mmol) vào ống vi sóng chứa 4-clo-N,N-dimethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (100 mg, 0,44 mmol) trong dioxan/nước (2 mL/ 0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120 °C qua đêm và sau đó được để cho mát. Hỗn hợp này được rót vào EtOAc/nước và các lớp được tách và phần chiết hữu cơ rửa bằng nước, nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 90 đến 100%) để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(dimethylcarbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (75 mg, 43%). LC/MS (M+H) 389,3.

Bước 3. (R)-N,N-Dimethyl-4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit. Bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(dimethylcarbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (70mg, 0,18 mmol) trong DCM (2mL) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (0,360mL, 1,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó dung môi được loại bỏ để tạo ra (R)-N,N-dimethyl-4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (50 mg, 70%).

Bước 4. (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-N,N-dimethyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-5-carboxamit.

Bổ sung axit acrylic (0,01 mL, 0,12 mmol), EDCI (47 mg, 0,23 mmol) và DIEA (0,06 mL, 0,35 mmol) vào bình chứa (R)-N,N-dimethyl-4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (40 mg, 0,14 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó rót vào nước/etyl axetat. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-N,N-dimethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit, mà được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra sản phẩm tinh khiết (48 mg, 63%). LC/MS (M+H) 343,3.

Ví dụ	LC/MS	Tên
142	343	4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-N,N-dimethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit
143	359	4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit
144	343	4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-N-etyl-7H-pyrolo[2,3-

		d]pyrimidin-5-carboxamit
145	329	4-{{(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl}amino}-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit
146	369	1-[(3R)-3-{[5-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
147	383	(2E)-1-[(3R)-3-{[5-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]but-2-en-1-on
148	373	4-({(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]piperidin-3-yl}amino)-N-(2-hydroxyetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit
149	387	4-({(3R)-1-[(2E)-but-2-enoyl]piperidin-3-yl}amino)-N-(2-metoxetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit
150	373	4-{{(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl}amino}-N-(2-metoxetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

Ví dụ 151: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-hydroxyetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]but-2-en-1-on.

Bước 1. (R)-tert-Butyl 3-((5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat và K₂CO₃ (1,33 g, 9,6 mmol) vào bình chứa 5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,0 g, 3,2 mmol) trong dioxan/nước (10 mL/6 mL). Hỗn hợp này được đun nóng đến 100 °C trong 30 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat/nước muối và các lớp được tách. Phần chiết hữu cơ được thu gom, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 10%) tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (914 mg, 60%). LC/MS (M+H) 476,5.

Bước 2. (R)-2-(4-(Piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etanol. Bổ sung dioxan (8 mL) tiếp theo là HCl 4M/Dioxan (3 mL) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (914 mg, 1,92 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Ete được bổ sung, và chất rắn được lọc để tạo ra (R)-2-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etanol (750 mg) dưới dạng muối HCl. LC/MS (M+H) 262,3.

Bước 3. (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-Hydroxyetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]but-2-en-1-on. Bổ sung axit trans-crotonic (27 mg, 0,30 mmol), EDCI

(81,5 mg, 0,42 mmol), DIEA (0,67 mL, 3,83 mmol) và DMAP (2,30 mg, 0,02 mmol) vào bình chứa (R)-2-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etanol (100 mg, 0,38 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, và sau đó rót vào nước/DCM. Các lớp được tách và phân chiết hữu cơ làm khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ để tạo ra 114 mg nguyên liệu thô, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 10%) và sau đó bằng RP-HPLC để tạo ra (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-hydroxyetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]but-2-en-1-on (26 mg, 21%). LC/MS (M+H) 330,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 - 1,86 (m, 5 H) 2,77 (m, 2 H) 2,86 - 3,20 (m, 2 H) 3,54 - 3,79 (m, 3H) 3,84 - 4,21 (m, 2 H) 5,05 - 5,46 (m, 1 H) 6,21 - 6,63 (m, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 6,96 - 7,31 (m, 1 H) 8,04 (br s, 1 H) 11,25 (br s, 1 H).

Ví dụ 152: 1-[(3R)-3-{[5-(2-Hydroxyetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]-2-methylprop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 151, trừ việc sử dụng axit metacrylic ở bước 3. LC/MS (M+H) 330,3.

Ví dụ 153: 2-metyl-1-[(3R)-3-(3-metyl-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphylen-5(1H)-yl)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. (R)-tert-Butyl 3-((5-bromo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (2,21 g, 11,0 mmol) và K_2CO_3 (1,52 g, 11,0 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (2,0 g, 5,5 mmol) trong dioxan/nước (10 mL:5 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 100 °C trong 72 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và hỗn hợp nước này được chiết bằng etyl axetat (3x). Các phân chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối và làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến 50%) tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-bromo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (600 mg, 41%). LC/MS (M+H) 528,3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0,26 - -0,01 (m, 9 H) 0,69 - 0,91 (m, 2 H) 1,29 (s, 9 H) 1,51 - 1,93 (m, 4 H) 3,12 - 3,31 (m,

1 H) 3,38 - 3,51 (m, 2 H) 3,53 (d, $J=14,05$ Hz, 3 H) 4,29 (br s, 1 H) 5,36 - 5,54 (m, 2 H) 6,11 (d, $J=7,61$ Hz, 1 H) 6,87 - 7,03 (m, 1 H) 8,17 - 8,30 (m, 1 H).

Bước 2. (R)-tert-Butyl 3-(allyl(5-bromo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung NaH (8,4 mg, 0,21 mmol) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-bromo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,19 mmol) trong THF (4 mL). Sau 15 phút, allyl iodua (64 mg, 0,38 mmol) được bổ sung và phản ứng khuấy ở 40 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước/EtOAc và các lớp được tách. Pha hữu cơ được thu gom, làm khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ để tạo ra (R)-tert-butyl 3-(allyl(5-bromo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 568,3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0,22 - -0,01 (m, 9 H) 0,72 - 0,96 (m, 3 H) 1,15 - 1,46 (m, 11 H) 2,65 (t, $J=11,81$ Hz, 1 H) 2,92 - 3,07 (m, 1 H) 3,30 - 3,60 (m, 2 H) 3,93 - 4,35 (m, 6 H) 5,04 (d, $J=10,15$ Hz, 1 H) 5,21 (d, $J=17,18$ Hz, 1 H) 5,44 - 5,59 (m, 2 H) 5,79 - 5,99 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

Bước 3. (R)-tert-Butyl 3-(3-metylen-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung DMF (5 mL), KOAc (173 mg, 1,76 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (83,7 mg, 0,07 mmol) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-(allyl(5-bromo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (400 mg, 0,71 mmol). Bình này được đun nóng đến 85 °C trong 5 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và hỗn hợp nước này được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến 25%) tạo ra hai phân đoạn chính, F1: (R)-tert-butyl 3-(3-metylen-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat và F2: (R)-tert-butyl 3-(3-metyl-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat. F1: LC/MS (M+H) 486,3. F2: LC/MS (M+H) 486,3.

Bước 4. (3R)-tert-Butyl 3-(3-metyl-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraaza-axenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung ethanol (10 mL) và Pd/C 10% (104,8 mg) vào bình Parr chứa (R)-tert-butyl 3-(3-metylen-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat (420 mg, 0,86

mmol). Phản ứng được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong H_2 ở áp suất 0,276 MPa (40 psi) trong 3 giờ và sau đó lọc qua tấm Celite®. Tấm này được rửa bằng metanol và dung môi được loại bỏ để tạo ra (3R)-tert-butyl 3-(3-metyl-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat (422 mg, 100%), được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 488,5.

Bước 5. 3-metyl-5-((R)-piperidin-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen. Bổ sung DCM (10 mL) và TFA (5 mL) vào bình chứa (3R)-tert-butyl 3-(3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-carboxylat (422 mg, 0,86 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong metanol và sau đó NH_4OH (10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 10%) để tạo ra 3-metyl-5-((R)-piperidin-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen (300 mg, 135% tạp chất muối). LC/MS (M+H) 258,3.

Bước 6. 2-metyl-1-((3R)-3-(3-metyl-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung THF (5 mL) và TEA (0,1 mL, 0,58 mmol) vào bình chứa 3-metyl-5-((R)-piperidin-3-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen (75 mg, 0,29 mmol). Hỗn hợp này được làm mát đến $0^\circ C$ và sau đó metacryloyl clorua (30,4 mg, 0,29 mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat/nước. Các lớp được tách và pha hữu cơ được thu gom, làm khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 15%) tạo ra 2-metyl-1-((3R)-3-(3-metyl-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (5,0 mg, 5%). LC/MS (M+H) = 326,4. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 - 1,34 (m, 3 H) 1,54 - 2,11 (m, 8 H) 2,82 - 3,28 (m, 3 H) 3,41 - 3,65 (m, 1 H) 3,88 - 4,25 (m, 1 H) 4,54 (br s, 2 H) 4,94 - 5,19 (m, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 8,33 (br s, 1 H) 9,47 (br s, 1 H).

Ví dụ 154: (2E)-1-[(3R)-3-(3-metyl-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 153, trừ việc ở Bước 6 trans-crotonyl clorua được sử dụng thay cho metacryloyl clorua. LC/MS (M+H) 326,4.

Ví dụ 155: 1-[(3R)-3-(3-methyl-3,4-dihydro-1,5,6,8-tetraazaaxenaphtylen-5(1H)-yl)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 153, trừ việc ở Bước 6 acryloyl clorua được sử dụng thay cho metacryloyl clorua. LC/MS (M+H) 312,2.

Ví dụ 156: 4-{[(3R)-1-Acryloylpiperidin-3-yl]amino}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril.

Bước 1. (R)-4-((1-Benzylpiperidin-3-yl)amino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril. Bổ sung vào ống vi sóng 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril (172 mg, 0,97 mmol), (R)-1-benzyl-piperidin-3-amin (553 mg, 2,91 mmol) và NMP (0,5 mL). Hỗn hợp này được đun nóng đến 130 °C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước/etyl axetat và các lớp được tách. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (Na₂SO₄) và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, EtOAc/Hep, 0 đến 100%) tạo ra (R)-4-((1-benzylpiperidin-3-yl)amino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril (249 mg, 77%). LC/MS (M+H) 332,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,39 - 1,80 (m, 5 H) 2,38 (br s, 2H) 2,56 - 2,73 (m, 1 H) 3,50 (s, 2 H) 4,23 (br s, 1 H) 6,44 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 6,55 (dd, *J*=3,71, 1,95 Hz, 1 H) 7,10 - 7,40 (m, 6 H) 8,04 (s, 1 H) 11,77 (br s, 1 H).

Bước 2. (R)-4-(Piperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril. Bổ sung ethanol (3 mL), amoni format (296 mg, 4,68 mmol) và Pd(OH)₂ (32,3 mg, 0,02 mmol) vào bình chứa (R)-4-((1-benzylpiperidin-3-yl)amino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril (155 mg, 0,47 mmol). Hỗn hợp này được đun nóng đến 100 °C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua Celite® và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM 0 đến 40%) tạo ra (R)-4-(piperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril (71 mg, 63%). LC/MS (M+H) 242,3.

Bước 3. 4-{[(3R)-1-Acryloylpiperidin-3-yl]amino}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril. Bổ sung THF (1 mL) và TEA (30 µL, 0,2 mmol) vào bình chứa (R)-4-(piperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbonitril (25 mg, 0,1 mmol). Hỗn hợp này được làm mát đến 0 °C và sau đó acryloyl clorua (7,5 µL, 0,10 mmol) được bổ sung vào và phản ứng khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng

nước/etyl axetat và các lớp được tách. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0 đến 15%) tạo ra 4-{[(3R)-1-acryloylpiperidin-3-yl]amino}-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-carbo-nitril (17 mg, 55%). LC/MS (M+H) 296,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47 (br s, 1 H) 1,61-1,79 (m, 2 H) 1,92 - 2,14 (m, 1 H) 2,64 - 3,21 (m, 2 H) 3,76-4,26 (m, 2 H) 4,43 (d, $J=11,13$ Hz, 1 H) 5,45-5,70 (m, 1 H) 5,92 - 6,19 (m, 1 H) 6,44 - 6,89 (m, 3 H) 7,23 (br s, 1 H) 7,90 - 8,10 (m, 1 H) 11,81 (br s, 1 H).

Ví dụ 157: 3-[4-({(3R)-1-[(2E)-4-(Dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl} amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl]propanitril.

Bước 1. (R)-tert-Butyl 3-((5-(2-cyanoethyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat.

Bổ sung $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,10 mL, 1,33 mmol) và DIPEA (0,6 mL, 3,32 mmol) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(2-hydroxyethyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (400 mg, 1,11 mmol) trong DCM (6,0 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 30 phút và sau đó rót vào nước/DCM. Các lớp được tách và các phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (540 mg), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế. Bổ sung DMF (5 mL) và NaCN (303 mg, 6,1 mmol) vào (R)-tert-butyl 3-((5-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (540 mg, 1,23 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50 °C trong 30 phút và sau đó rót vào nước/etyl axetat. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM 0 đến 5%) tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-(2-cyanoethyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (302 mg, 66%). LC/MS (M+H) 371,4.

Bước 2. (R)-3-(4-(Piperidin-3-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propanitril. Bổ sung DCM (2 mL) và TFA (0,32 mL) vào bình chứa (R)-tert-butyl 3-((5-(2-cyanoethyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (302 mg, 0,82 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và dung môi

được loại bỏ để tạo ra (R)-3-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propan-nitril thô, được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. LC/MS (M+H) 271,3.

Bước 3. 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(Dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]propan-nitril. Bổ sung DCM (2 mL), EDCI (78 mg, 0,41 mmol), axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (61 mg, 0,37 mmol), DIPEA (0,6 mL, 3,7 mmol) và DMAP (2,2 mg, 0,018 mmol) vào bình chứa (R)-3-(4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)propan-nitril (100 mg, 0,37 mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa và DCM. Các lớp được tách và phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô (Na₂SO₄). Dung môi được loại bỏ để tạo ra 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperidin-3-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]propan-nitril thô, mà được tinh chế bằng RP-HPLC để tạo ra nguyên liệu tinh khiết (32,8 mg). LC/MS (M+H) 382,1.

Ví dụ 158: 3-[4-((3R)-1-[(2E)-4-Hydroxybut-2-enoyl]piperidin-3-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]propan-nitril.

Được điều chế như trong Ví dụ 157, trừ việc ở bước 3 axit được sử dụng là axit (E)-4-hydroxybut-2-enoic. LC/MS (M+H) 355,3.

Ví dụ 159: (2E)-1-[(3R)-3-{[5-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]amino}piperidin-1-yl]but-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 53, trừ việc (E)-but-2-enoyl clorua được sử dụng thay cho acryloyl clorua ở bước cuối cùng.

Ví dụ 160: rac-(2E)-1-[(3S,4R)-4-Hydroxy-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]but-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 64, trừ việc ở bước cuối cùng (E)-but-2-enoyl clorua được sử dụng thay cho acryloyl clorua. LC/MS (M+H) 302,1.

Ví dụ 161: 1-[(2R,5R)-2-(Hydroxymethyl)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on. Để điều chế, xem Ví dụ 7.

Ví dụ 162: 1-((3R,5S)-3-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Bước 1. (3S,5R)-tert-Butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp chứa (3R,5S)-tert-butyl 3-amino-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (200 mg, 0,61 mmol), 4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (136 mg, 0,73 mmol) và DIPEA (156 mg, 1,21 mmol) trong n-BuOH (5 mL) được đun nóng đến 80°C trong 20 giờ. LC-MS thể hiện rằng còn lại khoảng 60% 4,5-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. 200 mg (3R,5S)-tert-butyl 3-amino-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-1-carboxylat được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 90 °C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô để tạo ra nguyên liệu thô, mà sau khi sắc ký (silic oxit, DCM/MeOH, 100:0~90:10) tạo ra (3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (290 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 482,1.

Bước 2. N-((3R,5S)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin. Bổ sung TFA (3 mL) vào dung dịch có khuấy ở 0°C chứa (3S,5R)-tert-butyl 3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (290 mg, 0,60 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 mL). Sau khi hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/MeOH, 100:0~80:20) để tạo ra N-((3R,5S)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (120 mg, 52,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3. 1-((3S,5R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bổ acryloyl clorua (28,5 mg, 0,31 mmol) sung vào dung dịch có khuấy ở 0°C chứa N-((3R,5S)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)piperidin-3-yl)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (100 mg, 0,26 mmol) và DIPEA (68 mg, 0,52 mmol) trong THF-H₂O (5 mL, tỷ lệ 1:1 thể tích/thể tích). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được

tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và nguyên liệu thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

Bước 4. 1-((3R,5S)-3-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Bỏ sung TBAF (0,3 mL, 1 M trong THF) vào bình chứa 1-((3S,5R)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thô được hòa tan trong THF (5 mL) ở 0 °C. Sau khi bỏ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và nguyên liệu thô được tinh chế bằng RP-HPLC (chất cải biến bazơ) để tạo ra 1-((3R,5S)-3-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (31 mg,) dưới dạng chất rắn màu trắng. HNMR thể hiện sự có mặt của một số TBAF, do đó tinh chế tiếp bằng RP-HPLC (chất cải biến TFA) tạo ra 1-((3R,5S)-3-((5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (13 mg, 16,7) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,13 (d, J=12,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=7,9, 18,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=13,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=10,7, 16,7 Hz, 1H), 6,35 (dd, J=10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,01 - 5,83 (m, 1H), 5,61 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,51 - 5,29 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,04 - 3,74 (m, 3H), 3,51 (d, J=14,3 Hz, 1H), 3,11 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,83 (d, J=13,1 Hz, 1H).

Ví dụ 163: 4-[[[(3R,6S)-1-Acryloyl-6-metylpiperidin-3-yl]amino]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril.

Được điều chế như trong Ví dụ 18, trừ việc sử dụng 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbo-nitril ở bước 1. LC/MS (M+H) 311,4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04-1,27 (m, 3 H) 1,59-2,08 (m, 5 H) 2,76 (br s, 1 H) 4,04-4,24 (m, 1 H) 4,44-4,82 (m, 2 H) 5,45 (d, J=7,02 Hz, 1 H) 5,56-5,70 (m, 1 H) 6,24 (dd, J=16,78, 1,95 Hz, 1 H) 6,60 (dd, J=16,59, 10,73 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

Ví dụ 164: 4-[[[(3R,6S)-1-Acryloyl-6-metylpiperidin-3-yl]amino]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit.

Được điều chế như trong Ví dụ 18, trừ việc sử dụng 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril ở bước 1. Amit là sản phẩm phụ của việc loại bỏ chất đồng phân Z bằng

HBr/AcOH. LC/MS (M+H) 328,4. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 - 1,29 (m, 3 H) 1,54 - 2,06 (m, 5 H) 2,51 - 2,73 (m, 1 H) 2,91 (br s, 1 H) 3,96 (br s, 2 H) 5,66 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 5,96 - 6,20 (m, 1 H) 6,72 (dd, $J=16,78, 10,54$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 9,65 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H).

Ví dụ 165: 4-[(3R,6S)-1-Acryloyl-6-methylpiperidin-3-yl]amino}-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-carbonitril.

Được điều chế như trong Ví dụ 2, trừ việc sử dụng (2S,5R)-tert-butyl 5-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat thay cho (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat. LC/MS (M+H) 310,3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15 - 1,36 (m, 3 H) 1,60 - 1,86 (m, 3 H) 1,98 - 2,12 (m, 1 H) 2,54 - 2,78 (m, 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 5,12 - 5,29 (m, 1 H) 5,59-5,63 (m, 1 H) 5,64 - 5,73 (m, 1 H) 6,19 - 6,31 (m, 1 H) 6,44 (br s 1 H) 6,45 - 6,62 (m, 1 H) 7,24 (br s, 1 H) 7,52 - 7,69 (m, 1 H) 7,96 - 8,10 (m, 1 H).

Ví dụ 166: 1-[1-methyl-7-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl]prop-2-en-1-on.

Bước 1. 3-Bromo-N-metyl-5-nitropyridin-4-amin. Bổ sung từ từ 30% $\text{MeNH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL, 210 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 3-bromo-4-clo-5-nitropyridin (10 g, 42 mmol) trong THF (100 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (Ete dầu hỏa/EtOAc, 4:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được phân đoạn giữa EtOAc (300 mL) và nước (200 mL) và pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và cô đặc đến khô để tạo ra 3-bromo-N-metyl-5-nitropyridin-4-amin (8 g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,22 (d, $J=5,52$ Hz, 3 H) 7,15 (br s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

Bước 2. 5-Bromo-N4-methylpyridin-3,4-diamin. Bổ sung Fe (11,6 g, 207,34 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 3-bromo-N-metyl-5-nitropyridin-4-amin thô (8 g, 34,56 mmol) trong AcOH (200ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 80 °C trong 3 giờ. TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô và sau đó tinh chế

bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0% đến 10%) để tạo ra 8 g 5-bromo-N4-metyl-pyridin-3,4-diamin (hiệu suất 100%).

Bước 3. 7-Bromo-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin. Bỏ sung vào dung dịch có khuấy chứa 5-bromo-N4-metylpyridin-3,4-diamin (8 g, 40 mmol) trong trimethyl ortho-format (200 mL) được bổ sung TsOH.H₂O (344 mg, 1,8 mmol). Sau đó, phản ứng được khuấy ở 80 °C trong 4 giờ. TLC (EtOAc) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/EtOAc, 0% đến 10%) để tạo ra 6,5 g 7-bromo-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (hiệu suất 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,09 (s, 3 H) 8,43 (d, J=6,27 Hz, 2 H) 8,92 (s, 1 H).

Bước 4. N-(Diphenylmetylen)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin. Bỏ sung BINAP (1,7 g, 2,62 mmol) và Cs₂CO₃ (34 g, 104,8 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 7-bromo-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (5,5 g, 26,2 mmol) và NHPh₂ (7,07 g, 39,3 mmol) trong toluen khan (200 mL). Sau khi bổ sung, phản ứng được đuổi khí trong chân không và sục bằng N₂ vài lần. Sau đó Pd(OAc)₂ (588 mg, 2,62 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong N₂. Huyền phù được đuổi khí trong chân không và sục bằng N₂ vài lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130 °C trong 12 giờ. LCMS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/EtOAc, 0% đến 10%) để tạo ra N-(diphenylmetylen)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (6,2 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 312,9.

Bước 5. 1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin. Bỏ sung NaOAc (4,24 g, 52 mmol) và NH₂OH.HCl (2,78 g, 40 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-(diphenylmetylen)-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (6,2 g, 20 mmol) trong MeOH (150 mL). Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở 80 °C trong 12 giờ, TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô và sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0% đến 30%) để tạo ra 1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (5 g, 100% bao gồm một số muối vô cơ) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6. N-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)axetamit. Dung dịch chứa 1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (3,3 g, 22,3 mmol) trong anhydrit axetic (20 mL) được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ. TLC (DCM/ MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng natri cacbonat bão hòa (20 ml). Dung dịch này được cô đặc đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0% đến 30%) để tạo ra N-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)axetamit (2 g, 47% cho 2 bước) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 7. 7-Axetamido-5-benzyl-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-ium. Bỏ sung BnBr (1,8 g, 10,5 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa N-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)axetamit (2 g, 10,5 mmol) trong toluen (20 mL). Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở 110 °C trong 12 giờ, TLC (DCM/ MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc để tạo ra 7-axetamido-5-benzyl-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-ium (2,6 g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 - 4,18 (m, 3 H) 5,84 (s, 2 H) 7,32 - 7,65 (m, 5 H) 8,69 - 9,01 (m, 2 H) 9,77 (s, 1 H).

Bước 8. N-(5-Benzyl-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)axetamit. Bỏ sung từng phần NaBH₄ (140 mg, 3,6 mmol) ở -10 °C vào dung dịch có khuấy chứa 7-axetamido-5-benzyl-1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-ium (500 mg, 1,8 mmol) trong MeOH (10 mL). Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. TLC (DCM/ MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, MeOH/DCM, 0% đến 10%) để tạo ra N-(5-benzyl-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)axetamit (180 mg, 36%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 9. 5-Benzyl-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin. Dung dịch chứa N-(5-benzyl-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)axetamit (100 mg, 0,36 mmol) trong dung dịch HCl 6M (5 mL) được khuấy ở 70 °C trong 12 giờ. TLC (DCM/ MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được tạo hỗn hợp đẳng phí với EtOH ba lần để tạo ra hợp chất 5-benzyl-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (100 mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃) δ 1,86 (br

s, 2 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 3,23 - 3,33 (m, 1 H) 3,62 - 3,73 (m, 2 H) 3,67 - 3,72 (m, 1 H) 3,83 (s, 1 H) 3,74 - 3,81 (m, 1 H) 3,84 - 3,93 (m, 1 H) 7,17 - 7,55 (m, 5 H).

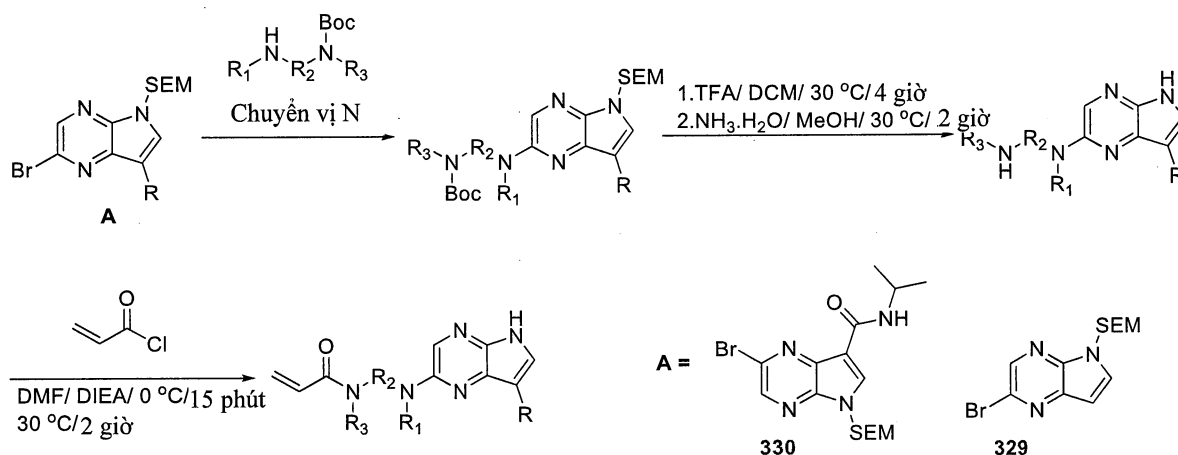
Bước 10. 5-Benzyl-N-(2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin. Hỗn hợp chứa 5-benzyl-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (300 mg, 1,08 mmol), DIPEA (697 mg, 5,4 mmol) và 2,4-diclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin (244 mg, 1,3 mmol) trong n-BuOH (10 mL) được đun nóng đến 135 °C qua đêm. LC-MS thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và rửa bằng nước (20 mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (30mL). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, EtOAc/ete dầu hỏa, 10% đến 80%) để tạo ra 5-benzyl-N-(2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (250 mg, 60 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H) 393,9.

Bước 11. 1-metyl-N-(7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin. Bổ sung vào bình hydro hóa Parr, Pd/C 10% khô (10 mg) trong khí quyển Ar. Sau đó dung dịch chứa 5-benzyl-N-(2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (100 mg, 0,25 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được hydro hóa trong H₂ ở áp suất 0,345 MPa (50 psi) ở 30 °C trong 72 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua tấm Celite® và bánh lọc được rửa ba lần bằng MeOH. Dịch lọc hỗn hợp được cô đặc để tạo ra 1-metyl-N-(7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (60 mg, 89,5%) dưới dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch tiếp.

Bước 12. 1-(7-((7H-Pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-metyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)prop-2-en-1-on. Bổ sung DIPEA (86 mg, 0,67 mmol) và acryloyl clorua (24 mg, 0,27 mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 1-metyl-N-(7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amin (60 mg, 0,22 mmol) trong THF (2 mL) và nước (2 mL) ở 0 °C. Sau khi hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, LCMS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (20 mL) và chiết bằng

EtOAc (30 mL×2). Các phân chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo ra 1-(7-((7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-1-metyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4H)-yl)prop-2-en-1-on (1,5 mg, 2,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 324,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 2,61 - 2,73 (m, 1 H) 3,44 - 3,52 (m, 3 H) 3,59 (dd, J=14,43, 2,64 Hz, 1 H) 3,91 - 4,21 (m, 2 H) 4,36 - 4,52 (m, 1 H) 5,04 - 5,63 (m, 1 H) 5,88 - 6,39 (m, 1 H) 6,52 - 6,64 (m, 1 H) 6,99 - 7,10 (m, 1 H) 7,59 - 7,85 (m, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 11,56 (br s, 1 H).

Ví dụ 167-196



Khuôn ban đầu (2-bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit và 2-bromo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin) được điều chế như mô tả trong WO2010/063634 và Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 1677-1692 (2013).

Các hợp chất Ví dụ 165-196 được điều chế được theo quy trình tổng hợp dưới đây.

Bước 1: (a) Tiền chất 330 (CONHiPr). Dung dịch 0,1 M chứa 2-bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (330) được điều chế trong toluen. Các thành phần amin (150 μmol, 2,0 đương lượng) được phân phối vào các bình phản ứng 8 ml. Cs₂CO₃ (48,9 mg, 150 μmol, 2,0 đương lượng) được phân phối vào từng bình. 750 μl (75 μmol, 1,0 đương lượng) 2-bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit solution được bổ sung vào từng bình, tiếp theo là Pd₂(dba)₃ (6,9 mg, 7,5 μmol, 0,1 đương lượng) và sau đó là dppf (2,5 mg, 10 μmol, 0,13 đương lượng) trong khí quyển N₂. Các bình

được đẩy nắp và lắc ở 100 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa bằng H₂O (1 mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Pha hữu cơ được thu gom và cô đặc để thu được các hợp chất trung gian của bước 1.

(b) Tiền chất 329 (H). Dung dịch 0,1 M chứa 2-bromo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin (329) được điều chế trong dioxan. Các thành phần amin (150 µmol, 2,0 đương lượng) được phân phối vào các bình phản ứng 8 ml. t-BuONa (14,4 mg, 150 µmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào từng bình, tiếp theo là 750 µl (75 µmol, 1,0 đương lượng) dung dịch 2-bromo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin, Pd₂(dba)₃ (6,9 mg, 7,5 µmol, 0,1 đương lượng) và Ruphos (4,2 mg, 9 µmol, 0,12 đương lượng) trong khí quyển N₂. Các bình được đẩy nắp và lắc ở 110 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được rửa bằng H₂O (1 mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Pha hữu cơ được thu gom và cô đặc để thu được các hợp chất trung gian của bước 1.

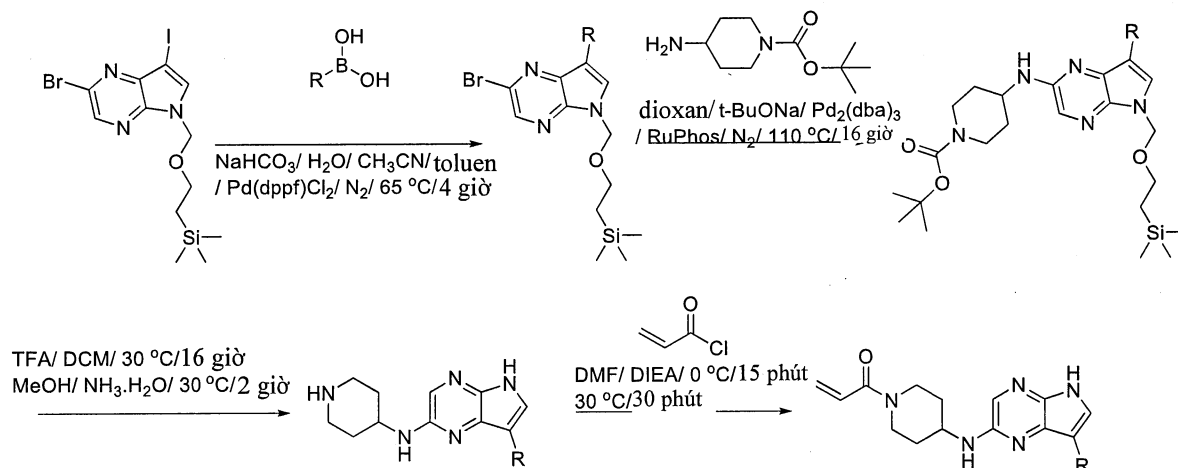
Bước 2: Khử bảo vệ (De-Boc & De-SEM). Một ml TFA/ DCM (tỷ lệ thể tích/thể tích = 1/ 7) được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 1. Các bình được đẩy nắp và lắc ở 30 °C trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Một và 2/10 mL NH₃·H₂O/ MeOH (tỷ lệ thể tích/thể tích = 1/ 3) được bổ sung vào từng bình. Các bình được đẩy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất trung gian của bước 2.

Bước 3: Axyl hóa. Năm trăm µl DMF khan được phân phối vào các bình chứa hợp chất trung gian của bước 2. DIEA (29 mg, 225 µmol, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào từng bình, tiếp theo là acryloyl clorua (8,1 mg, 90 µmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ dưới 0 °C. Các bình được giữ ở 0 °C trong 15 phút, và sau đó lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm cuối.

Ví dụ	Phân tử lượng	Phân tử lượng (theo quan sát)	Tên
167	257,3	258	N-[1-(5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]prop-2-enamit
168	356,43	257	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
169	370,46	371	2-{4-[acryloyl(metyl)amino]piperidin-1-yl}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
170	368,44	369	2-[(3aR,6aR)-1-acryloylhexahydropyrol[3,4-b]pyr[5H]-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
171	342,4	343	2-{[(3S)-1-acryloylpyrrolidin-3-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
172	257,3	258	1-[4-(5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on
173	328,38	329	2-[3-(acryloylamino)azetidin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
174	342,4	343	2-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
175	269,31	270	1-[6-(5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl]prop-2-en-1-on
176	271,32	272	1-[4-(5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
177	356,43	357	2-({[(2S)-1-acryloylpyrrolidin-2-yl]metyl}amino)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
178	368,44	369	2-(5-acryloylhexahydropyrol[3,4-b]pyr[2H]-1-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
179	358,4	359	2-[(1-acryloyl-4-hydroxypyrrolidin-3-yl)amino]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
180	356,43	357	2-({[(2R)-1-acryloylpyrrolidin-2-yl]metyl}amino)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
181	342,4	343	2-[(3R)-3-(acryloylamino)pyrrolidin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
182	370,46	371	2-{[cis-4-(acryloylamino)cyclohexyl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
183	368,44	369	2-{(1R,5S)-1-[(acryloylamino)metyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
184	342,4	343	2-{[cis-3-(acryloylamino)cyclobutyl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
185	356,43	357	2-(4-acryloyl-1,4-diazepan-1-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
186	257,3	258	N-[(3S)-1-(5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]prop-2-enamit
187	342,4	343	2-{3-[acryloyl(metyl)amino]azetidin-1-yl}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
188	328,38	329	2-[(1-acryloylazetidin-3-yl)amino]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

189	354,41	355	2-{[(1R,5S,6s)-3-acryloyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
190	356,43	357	2-{(3R)-3-[acryloyl(metyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
191	356,43	357	2-({[(3S)-1-acryloylpyrrolidin-3-yl]metyl}amino)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
192	243,27	244	N-[1-(5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)azetidin-3-yl]prop-2-enamit
193	370,46	371	2-{[(1-acryloylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
194	342,4	343	2-[(3S)-3-(acryloylamino)pyrrolidin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
195	342,4	343	2-[3-(acryloylamino)pyrrolidin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
196	372,43	373	2-{[(3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
197	283,34	284	N-{[(1R,5S)-3-(5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]metyl}prop-2-enamit
198	342,4	343	2-{[trans-3-(acryloylamino)cyclobutyl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

Các hợp chất Ví dụ 199-212 được điều chế như mô tả trong sơ đồ dưới đây.



Bước 1: Phản ứng kết hợp Suzuki. Các axit boronic/boronat (200 μ mol, 2,0 đương lượng) được phân phối vào các bình phản ứng 8 mL, tiếp theo là 600 μ l (100 μ mol, 1,0 đương lượng) dung dịch 2-bromo-7-iodo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin (0,167 M) trong CH₃CN, 200 μ l toluen, 400 μ l (400 μ mol, 4,0 đương lượng) dung dịch NaHCO₃ (1,0 M trong H₂O), và sau đó là Pd(dppf)Cl₂ (7,3 mg, 10 μ mol, 0,1 đương lượng) trong khí quyển N₂. Các bình được đậy nắp và lắc ở 65 °C trong 4 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng

H₂O (1 mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Các lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất trung gian của bước 1.

Bước 2: Chuyển vị N. Bổ sung dung dịch chứa t-BuONa (19,2 mg, 200 µmol, 2,0 đương lượng) vào các bình chứa hợp chất trung gian từ bước 1, tiếp theo là 800 µl (200 µmol, 2,0 đương lượng) dung dịch tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (0,25 M trong dioxan), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 10 µmol, 0,1 đương lượng), và RuPhos (5,6 mg, 12 µmol, 0,12 đương lượng) trong khí quyển N₂. Các bình được đậy nắp và lắc ở 110 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng H₂O (1 mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Các lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất trung gian của bước 2.

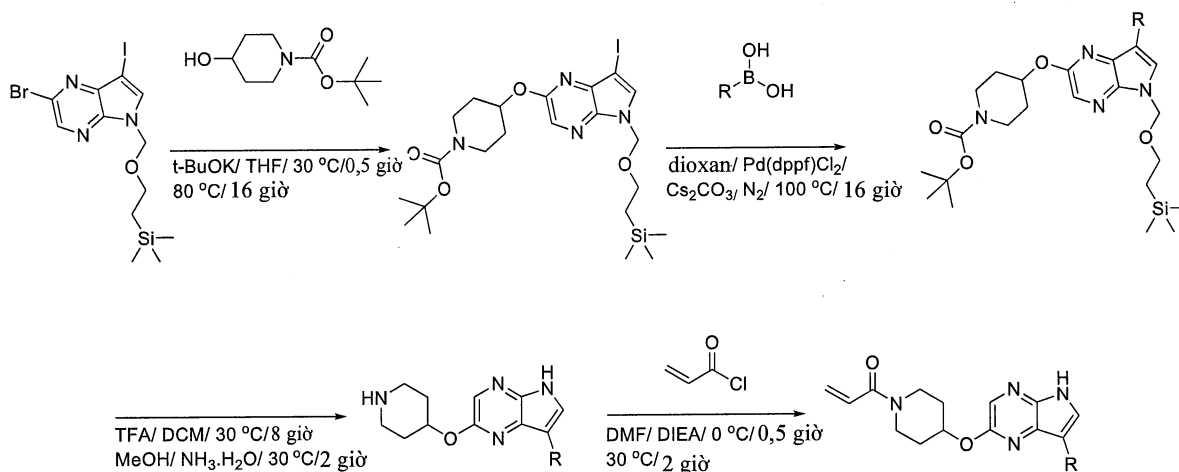
Bước 3 & 4: Khử bảo vệ (De-Boc & De-SEM). Một ml TFA/ DCM (1:7, thể tích/thể tích) được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 2. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Một và 2/10 mL dung dịch NH₃·H₂O/ MeOH (1:3, thể tích/thể tích) được bổ sung vào từng bình. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra các hợp chất trung gian của bước 3/4.

Bước 5: Axyl hóa. Tám trăm (800) µl DMF được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 3 và bước 4, tiếp theo là DIEA (38,7 mg, 300 µmol, 3,0 đương lượng) và acryloyl clorua (18 mg, 200 µmol, 2,0 đương lượng) ở 0°C. Các bình được giữ ở 0°C trong 15 phút, và sau đó lắc ở 30 °C trong 30 phút. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm cuối.

Ví dụ	Phân tử lượng	Phân tử lượng (theo quan sát)	Tên
199	362,44	362	1-(4-{[7-(6-methylpyridin-3-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
200	366,4	366	1-(4-{[7-(3-flopyridin-4-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
201	362,44	362	1-(4-{[7-(2-methylpyridin-4-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
202	349,4	349	1-(4-{[7-(pyrimidin-5-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

203	425,51	426	1-[4-({7-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
204	404,47	404	3-{2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}-N-metylbenzamidit
205	362,44	348	1-(4-{[7-(pyridin-3-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
206	373,42	373	5-{2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}pyridin-3-carbonitril
207	366,4	366	1-(4-{[7-(6-flopyridin-3-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
208	434,5	434	1-[4-({7-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
209	347,42	347	1-{4-[(7-phenyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-on
210	379,42	379	1-(4-{[7-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
211	366,4	366	1-(4-{[7-(2-flopyridin-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
212	366,4	366	1-(4-{[7-(5-flopyridin-3-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Các hợp chất Ví dụ 213-229 được điều chế theo sơ đồ chi tiết dưới đây.



Bước 1: Chuyển vị O. t-BuOK (33,6 mg, 300 μ mol, 2,0 đương lượng) được phân phối vào các bình phản ứng 8 mL, tiếp theo là 600 μ l (150 μ mol, 1,0 đương lượng) dung dịch 2-bromo-7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (0,25 M trong THF), 600 μ l (600 μ mol, 4,0 đương lượng) dung dịch tert-butyl 4-hydroxy piperidin-1 (1,0 M trong THF). Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 0,5 giờ và

sau đó lắc ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng H₂O (1mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất trung gian của bước 1.

Bước 2: Phản ứng kết hợp Suzuki. Các hợp chất trung gian của bước 1 (0,15 M trong dioxan) được phân phối vào các bình phản ứng 8 mL, tiếp theo là Cs₂CO₃ (97,7 mg, 300 µmol, 3,0 đương lượng), 1 mL (150 µmol, 1,0 đương lượng) dung dịch axit boronic/borolat, và Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 15 µmol, 0,1 đương lượng) trong khí quyển N₂. Các bình được đậy nắp và lắc ở 100 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng H₂O (1mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất trung gian của bước 2.

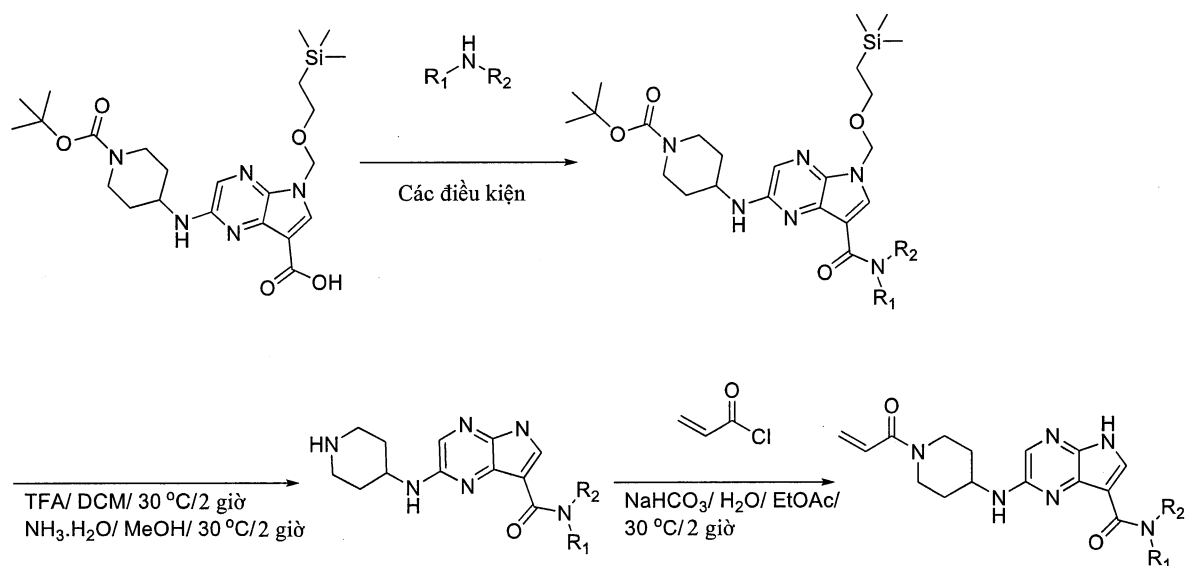
Bước 3 & 4: Khử bảo vệ (De-Boc & De-SEM). 1½ mL dung dịch TFA/ DCM (1:4, thể tích/thể tích) được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 2. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 8 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hai mL dung dịch NH₃·H₂O/ MeOH (1:3, thể tích/thể tích) được phân phối vào từng bình. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Dung môi được làm bay hơi để thu được các hợp chất trung gian của bước 3.

Bước 5: Axylation. 750 µl DMF được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 3, tiếp theo là DIEA (58 mg, 450 µmol, 3,0 đương lượng) và acyloxy chlorua (27 mg, 300 µmol, 2,0 đương lượng) ở 0 °C. Các bình được giữ ở 0 °C trong 0,5 giờ, và sau đó lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm cuối.

Ví dụ	Phân tử lượng	Phân tử lượng (theo quan sát)	Tên
213	367,38	367	1-(4-{[7-(5-flopyridin-3-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
214	363,42	363	1-(4-{[7-(6-methylpyridin-3-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

215	350,38	350	1-(4-{[7-(pyrimidin-5-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
216	374,4	374	5-{2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}pyridin-2-carbonitril
217	367,38	367	1-(4-{[7-(2-flopyridin-3-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
218	352,4	352	1-(4-{[7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
219	380,41	380	1-(4-{[7-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
220	363,42	363	1-(4-{[7-(2-metylpyridin-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
221	380,45	380	1-(4-{[7-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
222	367,38	367	1-(4-{[7-(2-flopyridin-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
223	435,49	435	1-[4-({7-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl}oxy)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on
224	367,41	367	1-(4-{[7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
225	374,4	374	5-{2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}pyridin-3-carbonitril
226	367,38	367	1-(4-{[7-(6-flopyridin-3-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
227	405,46	405	3-{2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}-N-metylbenzamid
228	367,38	367	1-(4-{[7-(3-flopyridin-4-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]oxy}piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
229	426,5	426	1-[4-({7-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl}oxy)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on

Các hợp chất Ví dụ 230 –291 được điều chế như trong sơ đồ chi tiết dưới đây.



Đối với các amin bậc một nói chung (Nhóm 1), các điều kiện cho bước 1 là DMF/DIEA/HBTU/30 °C/ 16 giờ.

Đối với các amin bậc một với nhóm xyano (Nhóm 2, các điều kiện cho bước 1 là DMF/DIEA/HATU/60 °C/16 giờ.

Bước 1: Tạo amit.

Nhóm 1: Các amin (150 μ mol, 1,5 đương lượng) được đưa vào các bình phản ứng 8 mL, tiếp theo là 300 μ l DMF, 500 μ l axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (0,2 M trong DMF; 100 μ mol, 1,0 đương lượng), DIEA (70 μ l, 400 μ mol, 4,0 đương lượng), và HBTU (170 μ mol, 1,7 đương lượng) vào từng bình. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa vào từng bình. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 mL×3). Các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm tạo ra các hợp chất trung gian thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Nhóm 2: Các amin (150 μ mol, 1,5 đương lượng) được đưa vào các bình phản ứng 8 mL, tiếp theo là 500 μ l axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (0,2 M trong DMF; 100 μ mol, 1,0 đương lượng), DIEA (70 μ l, 400 μ mol, 4,0 đương lượng) và 300 μ l dung dịch HATU (0,67 M trong DMF; 200 μ mol, 2,0 đương lượng). Các bình được

đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung một ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa vào từng bình. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (2 mL×3). Các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm tạo ra các hợp chất trung gian thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2 & 3: De-Boc & De-SEM. 1½ mL TFA/ DCM (1:4, thể tích/thể tích) được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 1. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó 1 và 2/10 mL NH₃·H₂O/ MeOH (1:2, thể tích/thể tích) được phân phối vào từng bình. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được các hợp chất trung gian của bước 2/3, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 4: Axyl hóa: Một ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 2/3, tiếp theo là bổ sung 1 mL EtOAc và acryloyl clorua (200 µmol, 2,0 đương lượng) vào từng bình. Các bình được đậy nắp và lắc ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được các phần còn lại mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm cuối.

Ví dụ	Phân tử lượng	Phân tử lượng (theo quan sát)	Tên
230	356,43	357	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
231	398,47	399	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1-hydroxycyclobutyl)methyl]-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
232	412,49	413	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
233	422,41	423	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1R,2R)-2-(trifluoromethyl)cyclopropyl]-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
234	418,45	419	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2,2-difluorocyclopentyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-

			carboxamit
235	426,52	428	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1-hydroxy-3-methylxyclopentyl)methyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
236	432,48	433	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(3,3-difloxylohexyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
237	400,46	401	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1R,2R)-2-floxyloxyloxy]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
238	418,45	419	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(3,3-difloxyloxybutyl)methyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
239	426,52	428	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(3R)-1-hydroxy-3-methylxyclopentyl]methyl}-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
240	424,43	425	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(4,4,4-trifloxybutyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
241	438,45	439	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2R)-4,4,4-triflo-2-methylbutyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
242	381,44	382	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(3-xyanopropyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
243	386,43	387	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(3-floxyloxyloxybutyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
244	400,46	401	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1S,3R)-3-floxyloxyloxy]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
245	404,42	405	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(3,3-difloxyloxyloxybutyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
246	410,4	411	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(3,3,3-triflopropyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
247	400,46	401	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1S,3S)-3-floxyloxyloxy]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
248	468,48	469	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2R,3R)-1,1,1-triflo-2-hydroxy-4-methylpentan-3-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
249	462,5	463	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(3,3-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)methyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

250	444,51	446	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-{[(2R)-2-fluoro-1-hydroxycyclohexyl]methyl}-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
251	400,46	401	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1R,2S)-2-fluorocyclopentyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
252	468,48	469	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2S,3S)-1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-4-methylpentan-3-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
251b	426,52	428	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[1-(1-hydroxycyclobutyl)propyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
252b	462,5	463	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(4,4-difluoro-1-hydroxycyclohexyl)methyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
253	438,45	439	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
254	444,51	446	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-{[(2S)-2-fluoro-1-hydroxycyclohexyl]methyl}-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
255	400,46	401	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1R,3S)-3-fluorocyclopentyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
256	432,48	433	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2,2-difluorocyclohexyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
257	506,61	508	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-{(2S)-1-[(2S)-2-xyanopyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl}-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
258	492,58	494	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-{(2S)-1-[(2S)-2-xyanopyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
259	418,45	419	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(3,3-difluorocyclopentyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
260	451,58	453	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(8-xyanoctyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
261	367,41	368	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2-xyanoethyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
262	435,53	437	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(1S,3S)-3-(xyanomethyl)cyclohexyl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid
263	395,47	396	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2R)-1-

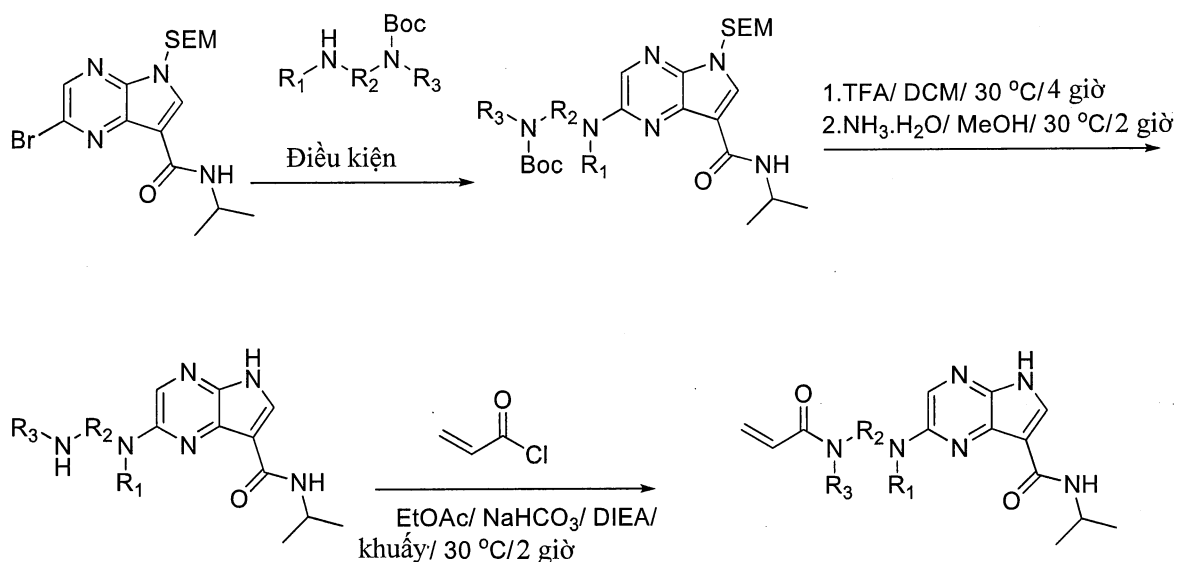
			xyanobutan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
264	438,49	439	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2S)-1-[(2-xyanoetyl)amino]-1-oxopropan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

Các hợp chất Ví dụ 265 – 289 được điều chế được theo sơ đồ và quy trình trong các ví dụ 230 – 291. (Nhóm 1 amin)

Ví dụ	Phân tử lượng	Phân tử lượng (theo quan sát)	Tên
265	356,43	357	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
266	370,46	371	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-tert-butyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
267	384,48	385	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2S)-pentan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
268	386,46	387	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2R)-1-metoxipropan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
269	370,46	371	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-butyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
270	396,5	397	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(xyclopentylmetyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
271	384,48	385	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2,2-dimetylpropyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
272	370,46	371	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2-metylpropyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
273	396,37	397	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2,2,2-trifloetyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
274	384,48	385	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2R)-pentan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
275	372,43	373	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2-metoxetyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
276	384,48	385	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2-metylbutan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
277	386,46	387	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2S)-1-metoxipropan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
278	396,5	397	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-xyclohexyl-5H-

			pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
279	370,46	371	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-metyl-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
280	368,44	369	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-xyclobutyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
281	380,45	381	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(bixyclo[1.1.1]pent-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
282	392,41	393	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(2,2-diflopropyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
283	382,47	383	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-xyclopentyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
284	354,41	355	1-(4-{[7-(azetidin-1-ylcacbonyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino} piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
285	370,46	371	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2S)-butan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
286	368,44	369	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-xyclopropyl-N-metyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
287	368,44	369	1-(4-{[7-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl]amino} piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on
288	382,47	383	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-(1-xyclopropyletyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
289	370,46	371	2-[(1-acryloylpiperidin-4-yl)amino]-N-[(2R)-butan-2-yl]-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

Các hợp chất Ví dụ 290 –328 được điều chế chi tiết như trong sơ đồ dưới đây.



Nhóm 1: Đối với các amin nói chung, các điều kiện cho Bước 1 là dioxan/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{N}_2/120\text{ }^\circ\text{C}/16\text{ giờ}$. Nhóm 2: Đối với các amin bậc hai với nhóm có đòi hỏi về mặt không gian, các điều kiện cho Bước 1 là toluen/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Ruphos}/t\text{-BuONa}/\text{N}_2/65\text{ }^\circ\text{C}/2\text{ ngày}$.

Bước 1: Chuyển vị N. Nhóm 1: Các amin (195 μmol , 1,5 đương lượng) được đưa vào các bình phản ứng 8 ml. Một nghìn μl dung dịch 2-bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid (0,13 M trong dioxan; 130 μmol , 1,0 đương lượng) được phân phối vào từng bình, tiếp theo là Cs_2CO_3 (81,9 mg, 260 μmol , 2,0 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,9 mg, 13 μmol , 0,1 đương lượng) và Xphos (6,2 mg, 13 μmol , 0,1 đương lượng) trong N_2 . Các bình được đậy nắp và lắc ở $120\text{ }^\circ\text{C}$ trong 16 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được các phần còn lại. Sản phẩm thô được rửa bằng H_2O (1 mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp và làm khô qua Na_2SO_4 . Dịch lọc được cô đặc để tạo ra các hợp chất trung gian thô từ bước 1, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Nhóm 2: Các amin (195 μmol , 1,5 đương lượng) được đưa vào các bình phản ứng 8 ml. Một nghìn μl dung dịch 2-bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid (0,1 M trong toluen; 130 μmol , 1,0 đương lượng) được bổ sung vào từng bình, tiếp theo là t-BuONa (24,9 mg, 260 μmol , 2,0 đương lượng) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,9 mg, 13 μmol , 0,1 đương lượng) và Ruphos (6,0 mg, 13 μmol , 0,1 đương lượng) trong N_2 . Các bình được đậy nắp và lắc ở $65\text{ }^\circ\text{C}$ trong 2 ngày. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được các phần cặn. Sản phẩm thô được rửa bằng H_2O (1 mL) và chiết bằng EtOAc (1 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp và làm khô qua Na_2SO_4 . Dịch lọc được cô đặc để tạo ra các hợp chất trung gian thô từ bước 1, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2&3 : Khử bảo vệ (De-Boc & De-SEM). Một ml dung dịch TFA/ DCM (1:7, thể tích/thể tích) được phân phối vào các bình chứa các hợp chất trung gian của bước 1. Các bình được đậy nắp và lắc ở $30\text{ }^\circ\text{C}$ trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Một và 2/10 mL dung dịch $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:3, thể tích/thể tích) được phân phối vào từng bình. Các bình được đậy nắp và lắc ở $30\text{ }^\circ\text{C}$ trong 2 giờ.

Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được các hợp chất trung gian của bước 2.

Bước 4: Axyl hóa. Năm trăm (500) μ l EtOAc được phân phối vào từng bình chứa các hợp chất trung gian của bước 2 (130 μ mol, 1,0 đương lượng), tiếp theo là 500 μ l dung dịch NaHCO_3 bão hòa, acryloyl clorua (195 μ mol, 1,5 đương lượng), và DIEA (390 μ mol, 3,0 đương lượng). Các bình được đậy nắp và khuấy ở 30 °C trong 2 giờ. Sau khi các phản ứng được xem là hoàn thành bởi LC-MS, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được các phần cặn mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được các sản phẩm cuối.

Ví dụ	Phân tử lượng	Phân tử lượng (theo quan sát)	Tên
290	342,4	343	2-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
291	374,42	375	2-{[(3R,4R)-1-acryloyl-3-flopiro[2,3-b]pyrazin-4-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
292	368,44	369	2-[(1R,4R)-5-acryloyl-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
293	370,46	371	2-(4-acryloyl-3,3-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
294	384,48	385	2-[(3R)-4-acryloyl-3-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
295	356,43	357	2-[(3S)-4-acryloyl-3-methylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
296	368,44	369	2-(2-acryloyl-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
297	356,43	357	2-[(2S)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
298	370,46	371	2-[(2S,5R)-4-acryloyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
299	370,46	371	2-[(3S)-4-acryloyl-3-ethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

			yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
300	354,41	355	2-[(1S,4S)-5-acryloyl-2,5-diazabixyclo[2.2.1]hept-2-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
301	368,44	369	2-[(1R,5S)-8-acryloyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
302	386,46	387	2-{[(3S,4R)-1-acryloyl-3-metoxypiperidin-4-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
303	398,51	400	2-[(3S)-4-acryloyl-3-(2-methylpropyl)piperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
304	368,44	369	2-[(1S,4S)-5-acryloyl-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
305	386,46	387	2-{[(3R,4R)-1-acryloyl-3-metoxypiperidin-4-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
306	370,46	371	2-[(3R,5S)-4-acryloyl-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
307	356,43	357	2-[(2R)-4-acryloyl-2-methylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
308	368,44	369	2-(5-acryloyl-2,5-diazabixyclo[2.2.2]oct-2-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
309	382,47	383	2-[(2R)-4-acryloyl-2-xylopropylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
310	354,41	355	2-(6-acryloyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
311	370,46	371	2-[(3R)-4-acryloyl-3-ethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
312	370,46	371	2-(4-acryloyl-2,2-dimethylpiperazin-1-yl)-N-(propan-

			2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
313	368,44	369	2-(7-acryloyl-4,7-diazaspiro[2.5]oct-4-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
314	382,47	383	2-[(2S)-4-acryloyl-2-xylopropylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
315	382,47	383	2-{[(3-endo)-8-acryloyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
316	370,46	371	2-[(2S,5S)-4-acryloyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
317	386,46	387	2-{[(3R,4S)-1-acryloyl-3-methoxypiperidin-4-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
318	370,46	371	2-[(1-acryloyl-4-methylpiperidin-4-yl)amino]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
319	382,47	383	2-{[(3-exo)-8-acryloyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
320	374,42	375	2-{[(3S,4R)-1-acryloyl-3-fluoropiperidin-4-yl]amino}-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
321	370,46	371	2-[(2R)-4-acryloyl-2-ethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
322	368,44	369	2-(6-acryloyl-1-methyl-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
323	384,48	385	2-[(2S)-4-acryloyl-2-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
324	384,44	385	2-(7-acryloyl-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl)-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
325	370,46	371	2-[(2S)-4-acryloyl-2-ethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

326	370,46	371	2-[(2R,5R)-4-acryloyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
327	370,46	371	2-[(2R,5S)-4-acryloyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit
328	370,46	371	2-[(2R,6S)-4-acryloyl-2,6-dimethylpiperazin-1-yl]-N-(propan-2-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit

Điều chế hợp chất 329: 2-Bromo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin.

Được điều chế như mô tả trong WO2010/063634.

Điều chế hợp chất 330: 2-Bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit.

Được điều chế như mô tả trong *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

Điều chế hợp chất 331: 2-Bromo-N-(tert-butyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit.

Được điều chế như mô tả trong *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

Điều chế hợp chất 332: Axit 2-Bromo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic.

Được điều chế như mô tả trong *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(4), 1677-1692 (2013).

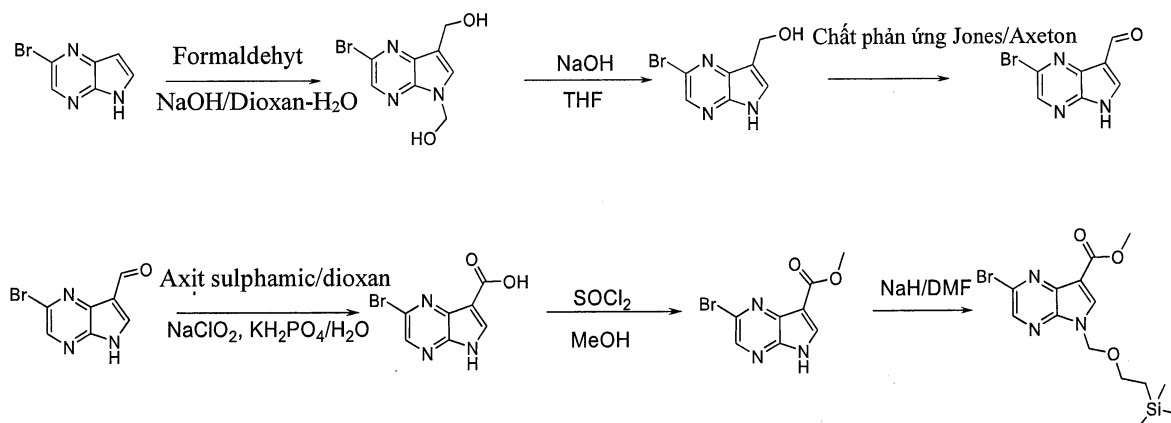
Điều chế hợp chất 333: 2-Bromo-7-iodo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin.

Bước 1. 2-Bromo-7-iodo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin. Bổ sung N-iodosuccinimit (11,8 g, 3,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (8 g, 40,4 mmol) trong DMF (160 mL), và khuấy trong 1 giờ. TLC (Ete dầu hỏa: EtOAc, 2:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL), và chiết bằng EtOAc (300 mL x 3). Các lớp hữu cơ hỗn hợp

được rửa bằng nước muối, và làm khô qua Na_2SO_4 . Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-bromo-7-iodo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (26,1 g, 100 %) dưới dạng chất rắn màu nâu (chứa một ít DMF).

Bước 2. 2-Bromo-7-iodo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin. Bỏ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất 2 (26,1 g, 80,56 mmol) trong DMF (200 mL) ở 0 °C vào huyền phù chứa NaH (4,83 g, 120,83 mmol) trong DMF (100 mL), và khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút. Sau đó, sem-Cl (16,14 g, 96,67 mmol) được bổ sung vào từng giọt ở 0 °C, và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót từ từ vào nước đá (300 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (200 mL x 4), và các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, và làm khô qua Na_2SO_4 . Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (ete dầu hỏa/etyl axetat, 4:1) để tạo ra sản phẩm (13 g, 36 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8,33 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), -0,05 (s, 9H), LCMS (M+H) 455,7.

Điều chế hợp chất 334: Metyl 2-bromo-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat.



Bước 1. (2-Bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-5,7-diyl)dimetanol. Bỏ sung từng giọt dung dịch nước NaOH (590 mL, 1175 mmol, 2 M) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch có khuấy chứa 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (116,5 g, 589 mmol) trong dioxan (1,75 L), sau đó formaldehyt (481 mL, 5884 mmol, dung dịch nước 37%) được bổ sung vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) thể hiện

rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Ba mẻ được kết hợp để cùng tinh sạch. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để loại bỏ hầu hết dung môi. Phần còn lại được trung hòa bằng 2 M HCl và chiết bằng EtOAc (1 L x 3), các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (1 mL) và nước muối (1 mL), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô, mà được nghiền tinh chế bằng MTBE để tạo ra (2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-5,7-diyl)dimetanol (450 g, 95,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2. (2-Bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl)metanol. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa NaOH (70,3 g, 1758 mmol) trong H₂O (880 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù chứa (2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-5,7-diyl)dimetanol (150 g, 586 mmol) trong THF (1,5 L). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. HNMR thể hiện rằng còn lại khoảng 18% nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. HNMR thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Ba mẻ được kết hợp để cùng tinh sạch. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để loại bỏ hầu hết THF. Phần còn lại dạng nước được axit hóa đến pH= 3~4 bằng HCl 2M và chiết bằng EtOAc (3 mL x 3), các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (3 L) và nước muối (3 L), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra (2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl)metanol (381 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế.

Bước 3. 2-Bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carbaldehyt. Bổ sung từng giọt Chất phản ứng Jones (253 mL, 674 mol, 2,67 M) ở dưới 10 °C vào huyền phù chứa (2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl)metanol (127 g, 562 mmol) trong axeton (2,5 L). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút, là thời gian huyền phù trở nên sạch và sau đó chất rắn màu nâu được kết tủa. Ba mẻ được kết hợp để cùng tinh sạch. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng i-PrOH (60 mL) và lọc, bánh lọc được rửa bằng axeton (1 L x2), dịch lọc hỗn hợp được làm bay hơi để tạo ra 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carbaldehyt (320 g, 84,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. (dung dịch gốc chứa chất phản ứng Jones (2,67 M) được điều chế bằng cách bổ sung cẩn thận H₂SO₄ đặc (184 mL) vào CrO₃ (213,6 g) sau đó pha loãng đến 800 mL bằng H₂O.)

Bước 4. Axit 2-Bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa NaClO₂ (36,4 g, 400 mmol) và KH₂PO₄ (227 g, 1667 mmol) trong H₂O (0,5

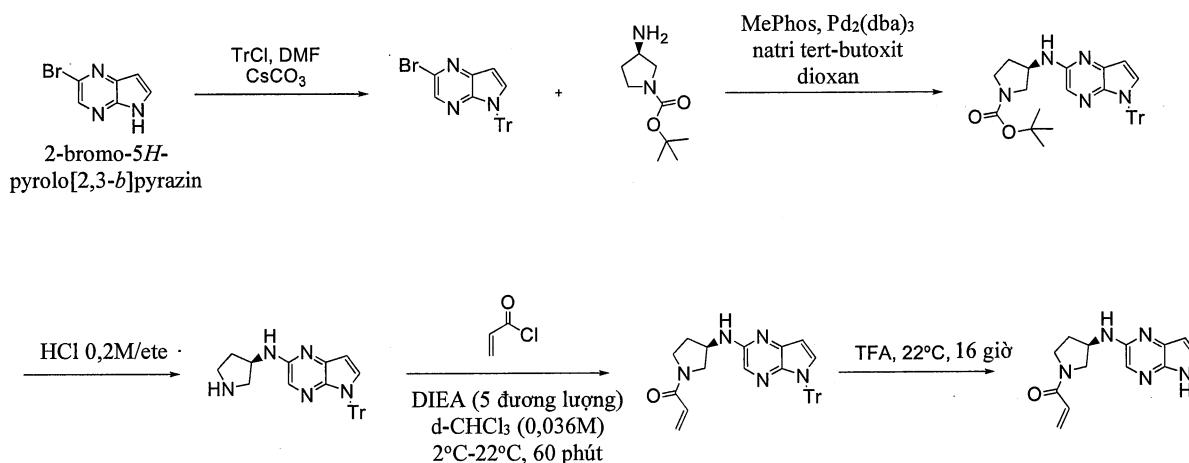
L) trong khoảng thời gian 40 phút ở nhiệt độ dưới 0 °C vào dung dịch có khuấy chứa 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carbaldehyt (75 g, 333 mmol) và axit sulphamic (163 g, 1667 mmol) trong dioxan-H₂O (1,5 L, 4:1, thể tích/thể tích). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hai mẻ được kết hợp để cùng tinh sạch. Hỗn hợp phản ứng được phân đoạn giữa EtOAc (2 L) và nước (1 L), được chiết tiếp bằng EtOAc (1,5 L). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (1 L) và nước muối (1 L), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra axit 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (120 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5. Metyl 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat. Bổ sung vào huyền phù ở 0 °C chứa axit 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (145 g, 602 mmol) trong MeOH (1,5 L) được bổ sung từng giọt SOCl₂ (93 g, 781 mmol) trong khoảng thời gian 40 phút. sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được đun nóng đến hồi lưu trong 4 giờ, thời gian này huyền trở nên trong và sau đó chất rắn màu vàng được kết tủa. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô, mà được nghiền tinh chế bằng MTBE để tạo ra metyl 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (109 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 6. Metyl 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat. Bổ sung từng phần metyl 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (55 g, 228 mmol) vào huyền phù ở 0 °C chứa NaH (11,9 g, 297 mmol, 60% trong dầu) trong DMF (500 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Sau đó SEMCl (49,3 g, 251 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này ở nhiệt độ dưới 0 °C. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 1:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hai mẻ được kết hợp để cùng tinh sạch. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (1,5 L), sau đó được chiết bằng EtOAc (1,5 L x 3). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (2 L) và nước muối (1,5 L x 3), làm khô qua Na₂SO₄ và cô đặc đến khô. Phần còn lại được nghiền tinh chế bằng MTBE để tạo ra metyl 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (105 g, 59,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 - 8,85 (m,

1H), 8,61 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (t, J=8,0 Hz, 2H), 0,83 (t, J=7,8 Hz, 2H), -0,05 -0,14 (m, 9H).

Ví dụ 335: (R)-1-(3-((5H-Pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on.



Bước 1. 2-Bromo-5-trityl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin. Ở 40 °C, dung dịch chứa 2-bromo-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (725 mg, 3,66 mmol) và xesi cacbonat (3250 mg, 9,95 mmol) trong DMF (20,0 mL) được xử lý bằng trityl clorua (925 mg, 3,32 mmol). Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường và rót vào nước (150 mL). Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được nghiền tinh chế bằng nước (250 mL) trong 1 giờ. Chất rắn được tách và kết tinh lại từ etanol nóng để tạo ra 2-bromo-5-trityl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (750 mg, 52%) dưới dạng tinh thể rắn không màu. LC/MS (M+H) 440,16.

Bước 2. (R)-tert-Butyl 3-((5-trityl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat. Trong nitơ, dung dịch chứa (R)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (850 mg, 4,5 mmol), 2-bromo-5-trityl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (1000 mg, 2,3 mmol), Dioxan đã đuổi khí (9,0 mL), natri tert-butoxit (500 mg, 5,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,23 mmol), và MePhos (85 mg, 0,23 mmol) được đun nóng đến 125°C. Sau 90 phút, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite™ mỏng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu thô thu được được hòa tan trong 100 mL EtOAc:nước tỷ lệ 1:1 và pha hữu cơ được chiết. Lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô đặc trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (R)-tert-butyl 3-((5-trityl-5H-pyrolo[2,3-

b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (520 mg, 42%) dưới dạng chất rắn không màu. LC/MS (M+H) 546,39.

Bước 3. (R)-N-(Pyrrolidin-3-yl)-5-trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-amin. Dung dịch chứa (R)-*tert*-butyl 3-((5-trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (250 mg, 0,46 mmol) được xử lý bằng HCl 2,0M /ete (10 mL) và siêu âm trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường và dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra (R)-N-(pyrrolidin-3-yl)-5-trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-amin (221 mg, 100%) dưới dạng muối HCl. LC/MS (M - H) 446,33.

Bước 4. (R)-1-(3-((5-Trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Dung dịch chứa (R)-N-(pyrrolidin-3-yl)-5-trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-amin (220 mg, 0,47 mmol) trong clorofom khan (10,0 mL) được xử lý bằng bazơ Hunig (0,4 mL, 3,0 mmol), làm mát đến 2 °C, và xử lý từng giọt bằng dung dịch chứa acrylic clorua (0,38 mL, 0,47 mmol) trong clorofom khan (2,0 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và để cho khuấy trong 1 giờ trước khi được làm mát đến 2 °C và ngừng phản ứng bằng natri bicacbonat 10% (15 mL). Pha hữu cơ được chiết và lớp nước được chiết trở lại bằng clorofom (2 x 10 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô qua magie sulfat, lọc, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (R)-1-(3-((5-trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (221 mg, 97%) dưới dạng chất rắn không màu. LC/MS (M+H) 500,35.

Bước 5. (R)-1-(3-((5H-Pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on. Dung dịch chứa (R)-1-(3-((5-trityl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (221 mg, 0,5 mmol) trong TFA (4,9 mL) được để cho khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 22 giờ. Cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra (R)-1-(3-((5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on (107 mg, 84%) dưới dạng chất rắn không màu. LC/MS (M+H) 258,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,59-5,54 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 4,45-4,01 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,70-3,44 (m, 3H), 2,22 – 1,86 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H).

Ví dụ 336: (S)-1-(3-((5*H*-Pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

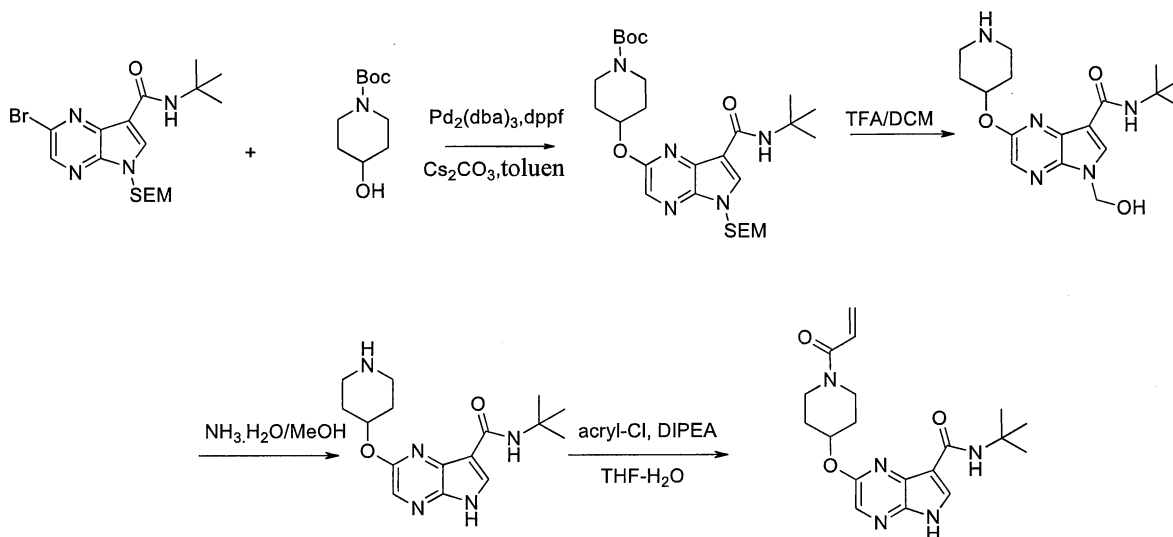
Được điều chế như trong Ví dụ 173, trừ việc sử dụng (S)-*tert*-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat ở bước 2.

LC/MS (M+H) 258,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s,1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,59-5,54 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 4,45-4,01 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,70-3,44 (m, 3H), 2,22 – 1,86 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H).

Ví dụ 337: 1-(3-((5*H*-Pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)amino)azetidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Được điều chế như trong Ví dụ 173, trừ việc sử dụng *tert*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat ở bước 2. LC/MS (M+H) 244,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s,1H), 7,62 (s,1H), 7,46 (s,1H), 7,17 (bs, 1H), 6,36-6,29 (m, 1H), 6,24 (s,1H), 6,11-6,06 (m,1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 4,56 -4,54 (m, 2H), 4,68-3,75 (m, 3H).

Ví dụ 338: 2-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-N-(*tert*-butyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-carboxamit.



Bước 1. *tert*-Butyl 4-((7-(*tert*-butylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Bổ sung *tert*-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (188 mg, 0,935 mmol) và Cs₂CO₃ (305 mg, 0,935 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-bromo-N-(*tert*-butyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-carboxamit (200 mg, 0,468

mmol) trong 10 mL toluen. Hỗn hợp này được đuổi khí và sục bằng N₂ vài lần, Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,0468 mmol) và dppf (34 mg, 0,06 mmol) được bổ sung nhanh chóng và các bình được đuổi khí và sục N₂ vài lần như trước. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được đun nóng đến 100 °C qua đêm. TLC (ete dầu hỏa: EtOAc, 4:1) thể hiện rằng 2-bromo-N-(tert-butyl)-5-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ môi trường và hỗn hợp này được pha loãng bằng H₂O (30 mL). Hỗn hợp nước này được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, ete dầu hỏa: EtOAc từ 10:1 đến 1:2) để tạo ra tert-butyl 4-((7-(tert-butylcarbonyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (160 mg, 62,7%) dưới dạng dầu.

Bước 2. N-(tert-Butyl)-5-(hydroxymetyl)-2-(piperidin-4-yloxy)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. tert-Butyl 4-((7-(tert-butylcarbonyl)-5-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (160 mg, 0,29 mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa TFA/DCM (1 mL/7 mL, 1:7 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS thể hiện rằng hầu hết tert-butyl 4-((7-(tert-butylcarbonyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxymetyl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat đã được tiêu thụ. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong chân không, và rửa bằng DCM vài lần để tạo ra muối TFA thô của N-(tert-butyl)-5-(hydroxymetyl)-2-(piperidin-4-yloxy)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (200 mg, ~0,29 mmol) dưới dạng dầu mà được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch tiếp. LC/MS (M+H) 348,2.

Bước 3. N-(tert-Butyl)-2-(piperidin-4-yloxy)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. Muối TFA của N-(tert-butyl)-5-(hydroxymetyl)-2-(piperidin-4-yloxy)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (200 mg, ~0,29 mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa NH₃•H₂O/MeOH (1,8 mL/5,4 mL, 1:3 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Hỗn hợp thu được được làm bay hơi trong chân không, và rửa bằng DCM vài lần để tạo ra N-(tert-butyl)-2-(piperidin-4-yloxy)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit thô (160 mg, ~0,29 mmol) dưới dạng

dầu mà được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch tiếp. LC/MS (M+H) 318,2.

Bước 4. 2-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-N-(tert-butyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. Bổ sung từng giọt DIPEA (56 mg, 0,435 mmol) vào dung dịch chứa N-(tert-butyl)-2-(piperidin-4-yloxy)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (80 mg, ~0,145 mmol) trong dung dịch hỗn hợp chứa THF/H₂O (2 mL/2 mL, 1:1, thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến 0 °C và acryloyl clorua (26 mg, 0,29 mmol) được bổ sung từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được bổ sung 10 mL H₂O, và hỗn hợp nước này được chiết bằng etyl axetat (10 mL x 2). Các phân đoạn hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô đặc trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng prep-HPLC để tạo ra 2-((1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-N-(tert-butyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (tổng 30 mg, 30% của 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 372,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,114 (s, 1H), 7,981 (s, 1H), 7,790 (s, 1H), 6,870-6,802 (m, 1H), 6,126-6,078 (m, 1H), 5,688-5,656 (m, 1H), 5,236-5,217 (m, 1H), 3,946 (s, 2H), 3,461 (m, 3H), 2,080 (m, 2H), 1,838-1,722 (m, 2H), 1,428 (s, 9H).

Ví dụ 339: 2-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-N-isopropyl-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit.

Được điều chế như trong Ví dụ 176:((1-acryloylpiperidin-4-yl)oxy)-N-(tert-butyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit, trừ việc sử dụng 2-bromo-N-isopropyl-5-((2-(trimethyl-silyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit ở bước đầu tiên. LC/MS (M+H) 358,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15 - 1,38 (m, 6 H) 1,74 (br, s, 2 H) 2,13 (br, s, 2 H) 3,41 - 3,60 (m, 2 H) 3,84 - 4,28 (m, 3 H) 5,25 (dt, J=8,09, 4,11 Hz, 1 H) 5,59 - 5,80 (m, 1 H) 6,13 (dd, J=16,69, 2,38 Hz, 1 H) 6,87 (dd, J=16,69, 10,42 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,95 - 8,07 (m, 1 H) 8,13 - 8,32 (m, 1 H) 11,76 - 12,61 (m, 1 H).

Ví dụ 341: 2-(((2S,4S)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit.

Ví dụ 342: 2-(((2R,4R)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit.

Bước 1. (2S,4S)-tert-Butyl 4-(((7-(tert-butylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat. Bỏ sung (2S,4S)-tert-butyl 4-amino-2-methylpiperidin-1-carboxylat (250 mg, 1,17 mmol) và Cs₂CO₃ (381 mg, 1,17 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-bromo-N-(tert-butyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (250 mg, 0,58 mmol) trong 15 mL toluen. Hỗn hợp này được đuổi khí và sục bằng N₂ vài lần. Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,058 mmol) và dppf (40 mg, 0,075 mmol) được bỏ sung và bình này được đuổi khí và sục N₂ vài lần như trước. Hỗn hợp này được đun nóng đến 100 °C qua đêm. TLC (ete dầu hỏa/EtOAc, 2:1) thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ môi trường và hỗn hợp này được pha loãng bằng H₂O (30 mL). Hỗn hợp nước này được chiết bằng ethyl axetat (30 mL x 2). Pha hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan, cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic oxit, ete dầu hỏa/EtOAc từ 10:1 đến 1:2) để tạo ra (2S,4S)-tert-butyl 4-(((7-(tert-butylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (308 mg, 95%) dưới dạng dầu.

Bước 2. N-(tert-Butyl)-2-(((2S,4S)-2-Methylpiperidin-4-yl)amino)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. (2S,4S)-tert-Butyl 4-(((7-(tert-butylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-carboxylat (345 mg, 0,616 mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa TFA/DCM (1 mL/7 mL, 1:7 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp thu được được làm bay hơi trong chân không, và rửa bằng DCM vài lần để tạo ra muối TFA thô của N-(tert-butyl)-5-(hydroxymethyl)-2-(((2S,4S)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (500 mg, ~0,616 mmol) dưới dạng dầu mà được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh sạch tiếp. LC/MS (M+H) 361,2.

Muối TFA của N-(tert-butyl)-5-(hydroxymethyl)-2-(((2S,4S)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (500 mg, ~0,616 mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp chứa NH₃·H₂O/MeOH (3 mL/9 mL, 1:3, thể tích/thể tích)

ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS thể hiện rằng nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Hỗn hợp thu được được làm bay hơi trong chân không, và rửa bằng DCM vài lần để tạo ra N-(tert-butyl)-2-(((2S,4S)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit thô (500 mg, ~0,616 mmol) dưới dạng dầu, mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch tiếp. LC/MS (M+H) 331,2.

Bước 3. rac- 2-(((2S,4S)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. Bổ sung từng giọt DIPEA (232 mg, 1,8 mmol) vào dung dịch chứa N-(tert-butyl)-2-(((2S,4S)-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (500 mg, ~0,616 mmol) trong dung dịch hỗn hợp chứa THF/H₂O (8 mL, 1:1, thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến 0°C và acryloyl clorua (108,6 mg, 1,2 mmol) được bổ sung từng giọt ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH, 10:1) thể hiện rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 10 mL H₂O, và chiết bằng etyl axetat (10 mL x 2). Các phần chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng prep-HPLC để tạo ra rac-2-(((2S,4S)-1-acryloyl-2-methyl-piperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (tổng 32 mg, 14% của 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (M+H) 385,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,776 (s, 1H), 8,107 (s, 1H), 7,999-7,991 (d, 1H), 7,673 (s, 1H), 6,622-6,554 (m, 1H), 6,352-6,306 (m, 1H), 5,729-5,698 (m, 1H), 4,596-4,582 (d, 2H), 4,240-4,191 (m, 2H), 3,333-3,273 (m, 1H), 2,176-2,090 (m, 2H), 1,970-1,925 (m, 2H), 1,503 (s, 9H) 1,407-1,390 (d, 3H).

Bước 4. 2-(((2S,4S)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit và 2-(((2R,4R)-1-acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. rac- 2-(((2S,4S)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit được tinh chế bằng SFC bất đối (21x250 ChiralPak IA, CO₂/EtOH) để tạo ra hai đỉnh, hóa lập thể tuyệt đối được gán tùy ý.

Đỉnh 1: 2-(((2S,4S)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. LC/MS (M+H) 385,2.

Đỉnh 2: 2-(((2R,4R)-1-Acryloyl-2-methylpiperidin-4-yl)amino)-N-(tert-butyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid. LC/MS (M+H) 385,2.

Ví dụ 343: 2-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)amino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid.

Bước 1. tert-Butyl 4-((7-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat. Bỏ sung HATU(2,78 g, 7,32 mmol) ở 0 °C vào dung dịch có khuấy chứa hợp chất axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (3 g, 6,1 mmol) trong 50 mL DMF. Sau khi bỏ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó hợp chất prop-2-yn-1-amin (0,67 g, 12,2 mmol) và Et₃N (1,23 g, 12,2 mmol) được bỏ sung riêng rẽ. Sau khi bỏ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. LC-MS cho thấy axit đã được tiêu thụ hoàn toàn. Bỏ sung vào hỗn hợp này H₂O (70 mL) và hỗn hợp nước này được chiết bằng ethyl axetat (50 mL x 4). Các phần chiết hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silic oxit, EtOAc/Hep) để tạo ra tert-butyl 4-((7-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (2,7 g, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ -0,07 - -0,05 (m, 7 H) 0,85 - 0,95 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H) 1,66 (br s, 6 H) 2,16 (d, J=9,54 Hz, 2 H) 2,29 (t, J=2,51 Hz, 1 H) 2,94 - 3,06 (m, 2 H) 3,47 - 3,56 (m, 3 H) 4,01 (br s, 1 H) 4,12 (d, J=7,28 Hz, 2 H) 4,32 (d, J=2,01 Hz, 2 H) 4,50 - 4,62 (m, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,39 (t, J=4,89 Hz, 1 H).

Bước 2. 5-(Hydroxymethyl)-2-(piperidin-4-ylamino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((7-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (2,2 g, 4,16 mmol) trong DCM khan (10 mL) được làm mát đến -5°C trong bể metanol đá. Sau đó TFA (20 mL) được bỏ sung vào từng giọt. Sau khi bỏ sung, bể làm mát được lấy đi và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Dung dịch

phản ứng được cô đặc để loại bỏ hầu hết DCM và TFA. Sau đó, MeOH (10 mL) được bổ sung và dung dịch thu được được cô đặc lại và làm khô trong điều kiện độ chân không cao để tạo ra muối TFA của 5-(hydroxymetyl)-2-(piperidin-4-ylamino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (3,57 g, >100%) dưới dạng chất rắn màu vàng/dầu. LC/MS (M+H) = 329,0.

Bước 3. 2-(piperidin-4-ylamino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit. Bổ sung từng phần K_2CO_3 (5,7 g, 41,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch có khuấy chứa muối TFA của 5-(hydroxymetyl)-2-(piperidin-4-ylamino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (3,57 g, thô) trong MeOH khan (20 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Huyền phù phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc để tạo ra 2-(piperidin-4-ylamino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit thô (4,47 g, >100%). LC/MS (M+H) = 299,2

Bước 4. 2-((1-acryloylpiperidin-4-yl)amino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit.

Bổ sung từng giọt DIPEA (2,7mL, 20,8 mmol) vào dung dịch chứa 2-(piperidin-4-ylamino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (4,49 g, thô, 4,16 mmol) trong THF/H₂O (20 mL/20 mL, thể tích/thể tích=1:1). Hỗn hợp thu được được làm mát đến 0 °C và acryloyl clorua (376 mg, 4,16 mmol) được bổ sung vào từng giọt ở 0 °C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. LC-MS cho thấy còn lại ~20% nguyên liệu ban đầu. Acryloyl clorua (376 mg) được bổ sung tiếp ở 0-5 °C và sau đó khuấy ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ. LC-MS cho thấy hầu hết nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, làm khô qua anhydrous Na₂SO₄ và cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 2-((1-acryloylpiperidin-4-yl)amino)-N-(prop-2-yn-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit (9 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LC/MS (M+H)= 353,0

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 1,48 - 1,62 (m, 2 H) 2,24 (t, J=14,18 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=2,51 Hz, 1 H) 3,07 - 3,22 (m, 1 H) 3,45 (br, s, 1 H) 4,08 - 4,23 (m, 2 H) 4,30 (d, J=2,26 Hz, 2 H) 4,50 (d, J=13,55 Hz, 1 H) 5,77 (dd, J=10,54, 2,01 Hz, 1 H) 6,23 (dd, J=16,81, 2,01 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J=16,81, 10,79 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H).

Điều chế hợp chất 344: axit 2-((1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic.

Bước 1. metyl 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat. Hỗn hợp chứa axit 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (50g, 134,8mmol), K_2CO_3 (28g, 202,2mmol) và iodometan (34,5g, 242,9mmol) trong DMF(1200mL) được đun nóng ở 35 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (500mL) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat(800mL x 3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2000mL x 1) và nước muối (1000mL x 1), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc để tạo ra metyl 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (49g, 94,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC/MS (M+H)= 387,9.

Bước 2. Metyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat. Bổ sung tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (30,4g, 151,9 mmol) và Cs_2CO_3 (66 g, 202,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (39g, 101,3 mmol) trong 780 mL toluen. Hỗn hợp này được đuổi khí và sục bằng N_2 vài lần, tiếp theo là bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (9,3g, 10,13 mmol) và dppf (7,3g, 13,17 mmol). Tiếp theo, hỗn hợp này được đuổi khí và sục bằng N_2 vài lần như trước. Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 80 °C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm trong N_2 . TLC (Ete dầu hỏa: EtOAc =4:1) cho thấy metyl 2-bromo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat đã được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp thu được được làm mát đến nhiệt độ môi trường và H_2O (400 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước này được chiết bằng EtOAc (300 mL x 3). Pha hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 khan, cô đặc và tinh chế bằng cột sắc ký (silic oxit, ete dầu hỏa: EtOAc từ 10:0 đến 10:3) để tạo ra metyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (50 g, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm -0,09 (s, 9 H) 0,81 (t, $J=7,91$ Hz, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,94 - 2,01 (m, 3 H) 2,96 (br, s., 2 H) 3,52 (t, $J=8,03$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 3 H) 5,54 (s, 2 H) 6,86 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H).

Bước 3. Axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic. Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (396mL) vào dung dịch chứa metyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat (50g, 99mmol) trong THF (1000mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC (PE/EA=2:1) thể hiện rằng hầu hết metyl 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylat còn lại. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 45°C trong 3 giờ. TLC (PE/EA=2:1) vẫn thể hiện là còn este. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 60 °C qua đêm. LC-MS cho thấy còn lại khoảng 15% este. Dung dịch chứa NaOH (7,9g, 198 mmol) trong H₂O (200mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu. LC-MS cho thấy còn lại khoảng 8% este. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, phần lớn THF được loại bỏ và trong thời gian này chất rắn màu xanh lá được tạo ra. Hỗn hợp này được lọc và thu được 45g chất rắn màu xanh lá nhạt. Chất rắn này được axit hóa đến độ pH=4~5 bằng HCl (2M trong H₂O) và chiết bằng etyl axetat (400mL×3). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxylic (tổng 29,1 g, 44% của 3 bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0,04 (s, 8 H) 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 1,48 (s, 9 H) 2,11 (d, J=11,29 Hz, 2 H) 2,94 - 3,05 (m, 3 H) 3,53 - 3,60 (m, 2 H) 3,97 (br, s, 1 H) 4,08 (br, s, 2 H) 4,71 (br, s, 1 H) 5,58 (s, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H)

Đánh giá sinh học

Thử nghiệm JAK Caliper ở 4 μM hoặc 1mM ATP

Các chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) đến nồng độ gốc 30 mM. Loạt pha loãng 10^{0,5} lần gồm 11 điểm được tạo ra trong DMSO với nồng độ cao nhất là 600 μM. Đĩa chứa hợp chất thử nghiệm cũng chứa các giếng đối chứng dương chứa chất ức chế đã biết để xác định hiệu quả ức chế 100% và các giếng đối chứng âm chứa DMSO để xác định không ức chế. Các đĩa chứa hợp chất này được pha

loãng 1 đến 60 tạo ra nồng độ hợp chất thử nghiệm cuối cao nhất là 10 μM và nồng độ DMSO 2%.

Hợp chất thử nghiệm và và đối chứng thử nghiệm được bổ sung vào đĩa 384 giếng. Các hỗn hợp phản ứng chứa 20 mM HEPES, độ pH=7,4, magie clorua 10 mM, albumin huyết thanh bò (bovine serum albumin - BSA) 0,01%, Tween 20 0,0005%, ATP 4 μM hoặc 1 mM và cơ chất peptit 1 μM . Các thử nghiệm JAK3 chứa 1 μM peptit JAKtide (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Các thử nghiệm được bắt đầu bằng cách bổ sung enzym JAK3 1nM và được ủ ở nhiệt độ trong phòng 75 phút đối với JAK3. Nồng độ enzym và thời gian ủ được tối ưu hóa đối với mỗi chế phẩm enzym mới và được thay đổi chút ít theo thời gian để đảm bảo tỷ lệ phosphoryl hóa 20%-30%. Các thử nghiệm được dừng bằng EDTA ở nồng độ cuối 10 mM, chất phản ứng Coating Reagent 0,1% và HEPES 100 mM, độ pH=7,4. Các đĩa thử nghiệm được đặc lên thiết bị Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000), và từng giếng được lấy mẫu bằng cách sử dụng các điều kiện tách thích hợp để đo lượng peptit không được phosphoryl hóa và được phosphoryl hóa.

Độ ổn định của chất ức chế JAK3 đồng hóa trị ở máu toàn phần chuột cống và người. Máu chuột cống được thu gom 3 chuột cống đực Sprague-Dawley (200-250g, Charles River Laboratories) và góp chung cho mỗi thử nghiệm. Máu người được thu gom từ một đối tượng đàn ông và một đối tượng phụ nữ khỏe mạnh ở trung tâm Occupational Health & Wellness Center tại Pfizer, Groton, CT và góp chung cho mỗi thử nghiệm. Cả máu chuột cống và máu người được thu gom khi còn tươi vào các ống K₂-EDTA và giữ trên nước đá. Một phần phân ước của máu được chuyển sang các vi ống và được làm ấm lại trong 10 phút ở 37°C bằng thiết bị gia nhiệt. Sau đó, hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào (nồng độ cuối 1 μM) và tiếp tục ủ trong 180 phút ở 37 °C lập hai mẫu. Một phần phân ước của hỗn hợp được ủ được lấy ra ở các thời điểm đã định trong quá trình ủ, trộn với một phần phân ước của axetonitril chứa chất nội chuẩn, xoay và ly tâm. Các dịch nội thu được được lấy ra và phân tích bằng LC-MS/MS để xác định nồng độ hợp chất gốc. Các tỷ lệ diện tích đỉnh của hợp chất gốc so với chất nội chuẩn được dùng để xác định tỷ lệ % hợp chất gốc còn lại theo thời gian ủ.

Thử nghiệm phosphoryl hóa STAT5 được cảm ứng bằng HWB IL-15

Sau khi pha loãng hàng loạt các hợp chất thử nghiệm 1:2 trong DMSO ở nồng độ mong muốn (500X nồng độ cuối), các hợp chất được pha loãng tiếp trong PBS (bằng cách bổ sung 4 μ L hợp chất/DMSO trong 96 μ L PBS, [DMSO]=4%, 20X nồng độ cuối). Bổ sung vào các đĩa polypropylen 96 giếng, 90 μ L HWB (máu toàn phần của người được xử lý bằng heparin)/giếng, tiếp theo là 5 μ L/giếng DMSO 4% trong D-PBS hoặc các nồng độ chất ức chế 20X khác nhau trong DMSO 4% trong D-PBS (không chứa Ca^{+2} hoặc Mg^{+2}) để tạo ra nồng độ 1X trong DMSO 0,2%. Sau khi trộn và ủ trong 45 phút ở 37°C, 5 μ L D-PBS (đối chứng không kích thích) hoặc 5 μ L IL-15 người gốc 20X (nồng độ cuối là 50 ng/ml) được bổ sung vào, và trộn ba lần. Sau khi ủ 15 phút ở 37°C, Dung dịch đệm phân giải/cố định 1X (dung dịch đệm phân giải/cố định 5x của BD Phosflow) được bổ sung vào tất cả các giếng với lượng 1000 μ L/giếng, sau đó ủ trong 20 phút ở 37 °C và ly tâm nhẹ 5 phút ở 1200 vòng/phút. Sau khi rửa trong 1000 μ L dung dịch đệm FACS 1X và ly tâm nhẹ trong 5 phút ở 1200 vòng/phút, 400 μ L dung dịch đệm Perm III lạnh bằng được bổ sung vào từng giếng. Sau khi trộn nhẹ nhàng (1-2X) và ủ trên nước đá trong 30 phút, ly tâm nhẹ trong 5 phút ở 1200 vòng/phút không gián đoạn, và rửa 1X trong 1000 ml dung dịch đệm FACS lạnh (D-PBS chứa 0,1 % BSA và 0,1% natri azit), 250 μ L/giếng kháng thể mong muốn kháng phospho STAT5 được liên hợp AlexaFluor647 ở độ pha loãng 1:125 trong dung dịch đệm FACS được bổ sung vào. Sau khi ủ ở 4°C qua đêm, tất cả các mẫu được chuyển sang đĩa polypropylen đáy hình chữ U 96 giếng, và kiểm tra tổng số lympho bào bằng máy đếm tế bào kiểu dòng. Các giá trị IC_{50} thu được được liệt kê trong Bảng.

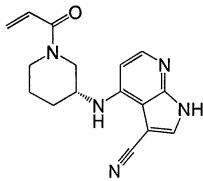
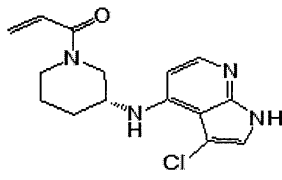
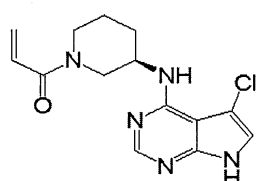
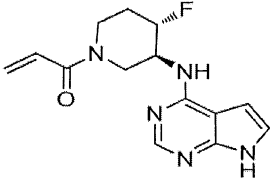
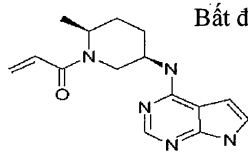
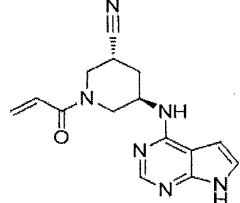
P-STAT5 được cảm ứng bằng PBMC IL-15

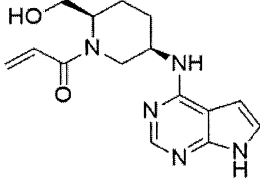
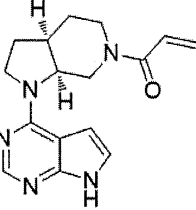
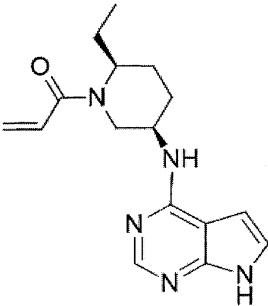
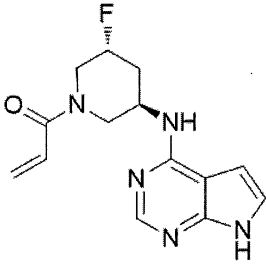
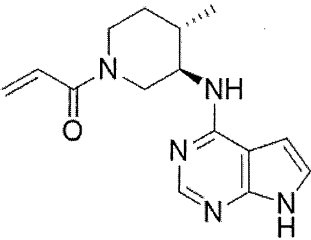
Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng hàng loạt trong DMSO, và các hợp chất được pha loãng tiếp trong môi trường RPMI 1640 (Invitrogen #72400) có bổ sung 10 mM HEPES, độ pH=7,4, 1 mM natri pyruvat, và Penixilin/Streptomycin (bằng cách bổ sung 5 μ L hợp chất/DMSO trong 120 μ L nước muối được đệm bằng phosphat Dulbecco (D-PBS, 1X), [DMSO]=4%, và trộn dung dịch này bằng cách dùng bằng pipet lặp đi lặp lại, 6X). IL-15 được pha loãng thành nồng độ 820 ng/mL trong môi trường RPMI 1640.

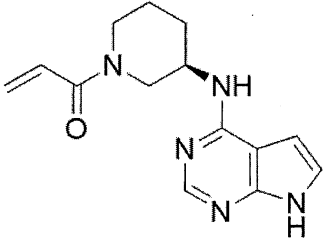
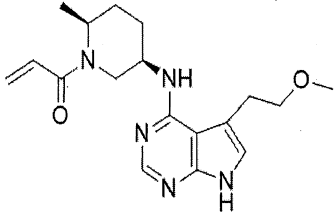
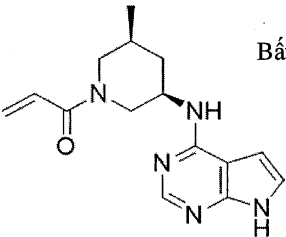
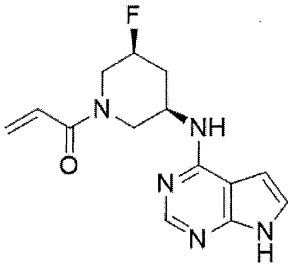
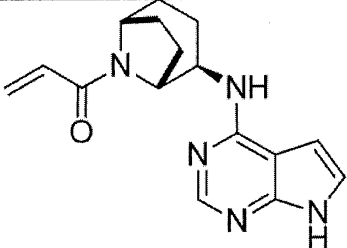
PBMC lạnh đông của người (200-250 triệu tế bào/ống) được làm tan băng ở 37 °C. Các tế bào được chuyển sang 10 môi trường ấm trong ống nón 50-mL, và ly tâm ở 1200 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Dịch nổi được hút ra. Các tế bào được tạo huyền phù trong 3 mL huyết thanh người ấm và ủ ở 37 °C trong thiết bị ủ nuôi cấy mô trong 1,5 đến 2 giờ. Sau khi bổ sung 47 ml D-PBS (37 °C) vào huyền phù PBMC/FBS, ly tâm ở 1200 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và hút dịch nổi ra, các tế bào được tạo huyền phù lại trong 20 mL môi trường RPMI ấm. Chín mươi μ L huyền phù tế bào được chuyển bằng pipet vào mỗi giếng trong đĩa 96 giếng sâu, đáy hình chữ V, và đĩa này được ủ ở 37 °C trong 30 phút. Năm μ L hợp chất được chuyển vào mỗi giếng (nồng độ DMSO cuối là 0,2%), xoáy nhẹ và ủ ở 37°C trong 15 phút; 5 μ L DMSO/PBS 4% được bổ sung vào các giếng đối chứng. Sau khi bổ sung 5 μ L IL-15 người nồng độ 820 ng/mL (nồng độ cuối 41 ng/mL) vào mỗi giếng (5 μ L PBS vào các giếng đối chứng), xoáy nhẹ và ủ ở 37 °C trong 15 phút, tiếp theo là bổ sung 0,3 mL paraformaldehyt/PBS 1% (37 °C) vào mỗi giếng, và ủ đĩa ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, các đĩa được ly tâm ở 1200 vòng/phút (Beckman GS-6R hoặc Sorvall Legend) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và dịch nổi được hút ra bằng pipet 8 đầu hoặc 12 đầu hút. Sau khi bổ sung 0,8 mL dung dịch đệm nhuộm vào mỗi giếng, các đĩa được ly tâm ở 1200 vòng/phút (Beckman GS-6R hoặc Sorvall Legend) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và dịch nổi lại được hút ra bằng pipet 8 đầu hoặc 12 đầu hút. Đĩa này được xoáy, và 0,35 mL metanol 90%/H₂O 10% (-20°C) được bổ sung vào mỗi giếng, và đĩa này được ủ trên nước đá trong 20 phút. Sau khi bổ sung lại 0,8 mL dung dịch đệm nhuộm vào mỗi giếng, các đĩa được ly tâm ở 1200 vòng/phút (Beckman GS-6R hoặc Sorvall Legend) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và dịch nổi lại được hút ra bằng pipet 8 đầu hoặc 12 đầu hút, và sau đó 0,8 mL dung dịch đệm nhuộm được bổ sung vào mỗi giếng. Sau một lần nữa bổ sung 0,8 mL dung dịch đệm nhuộm vào mỗi giếng, các đĩa được ly tâm ở 1200 vòng/phút (Beckman GS-6R hoặc Sorvall Legend) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và dịch nổi lại được hút ra bằng pipet 8 đầu hoặc 12 đầu hút. Sau đó các đĩa được xoáy, và 250 μ L/giếng kháng thể kháng STAT5 liên hợp Alexa Fluor® 647 (pha loãng 1 đến 125; 1 μ L kháng thể trên 250 μ L dung dịch đệm nhuộm) được bổ sung vào, và đĩa này được ủ ở 4 °C qua đêm trong tối. Các mẫu 250 μ L/giếng được chuyển sang đĩa 96 giếng đáy hình chữ U, và tiến hành phân tích FACS để xác định tổng số tế bào lympho. Các ví

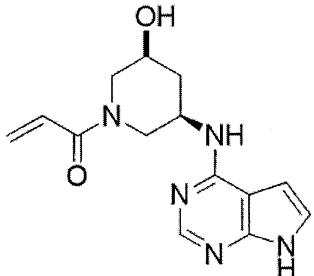
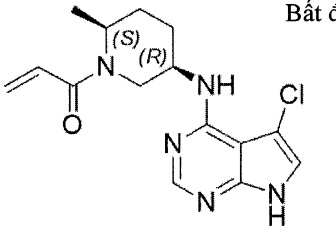
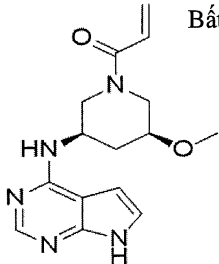
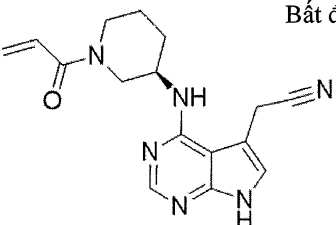
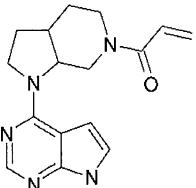
dự được phân tích bằng cách sử dụng máy đếm tế bào kiểu dòng BD Calibur™ hoặc BD FACSCanto™ được trang bị dụng cụ lấy mẫu năng suất cao BD High Throughput Sampler.

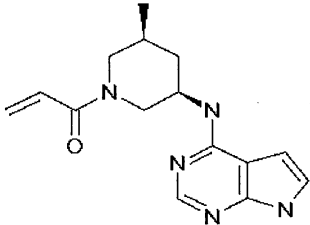
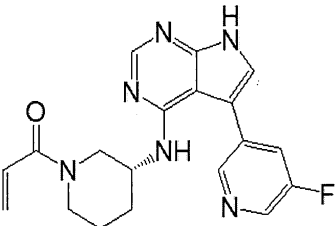
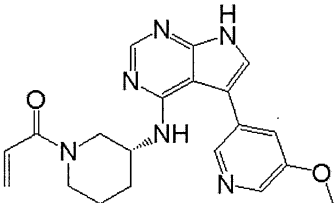
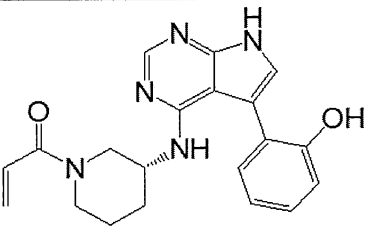
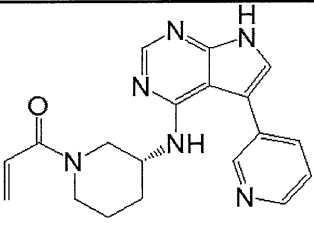
Bảng 1. Thử nghiệm enzym và dữ liệu ổn định trong máu.

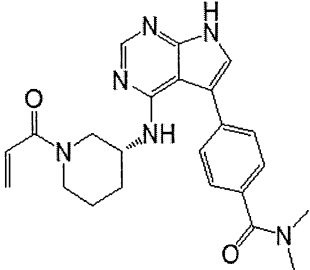
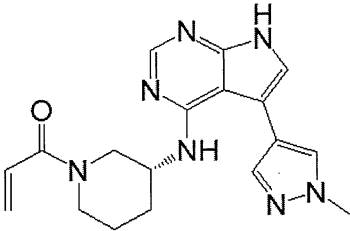
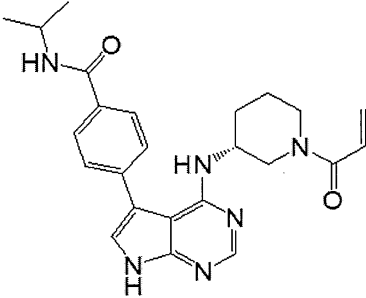
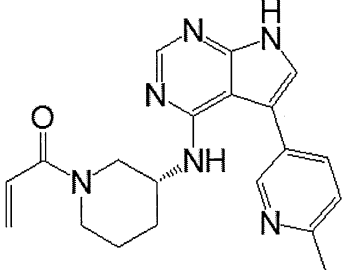
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
1		0,2	16,8	50,8	494,1	209,9
2		0,2	18,9	30,4	220,2	>360,0
3		<0,1	22	35,2	152,7	191,8
4		0,5	32,1	19,7	115,1	139,7
5	 Bất đối	0,3	33,1	51,7	197,2	>331,0
6		0,3	40	45,8	870,5	253

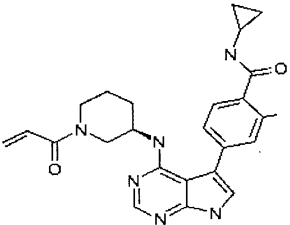
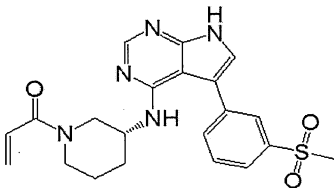
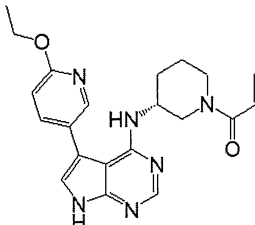
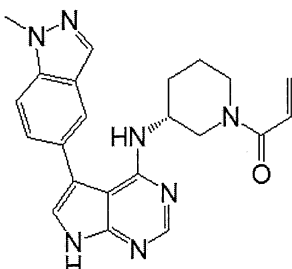
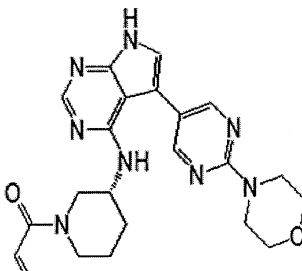
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
7		0,3	45,3	76,9	455,3	>333,5
8		<0,4	47,7	115,9	399,2	192
9		0,4	53,9	35,5	578	>360,0
10		0,6	54,8	133,1	461,1	163
11		0,4	55,9	97,9	362,6	>295,8

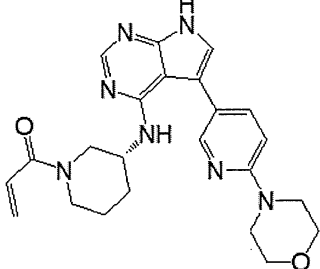
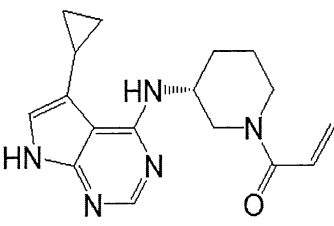
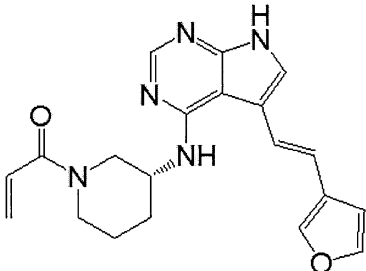
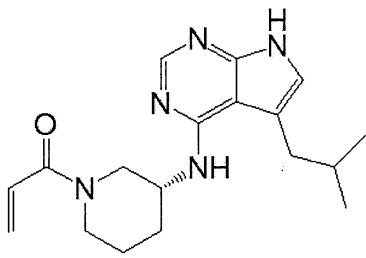
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
12		0,7	56,8	107,1	392,1	>331,5
13		0,4	60,6	113,5	548,8	305
14	 Bất đối	0,5	60,5	114,4	538,3	>250,7
15		0,9	82,7	128,1	399,7	232
16		0,8	89,2	61,5	498,9	>358,5

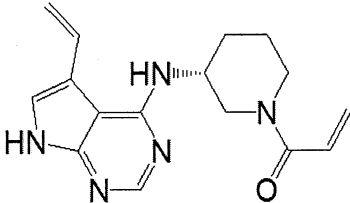
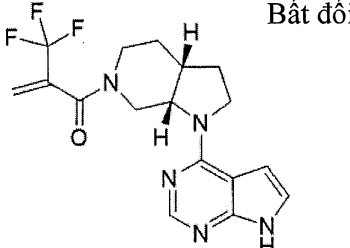
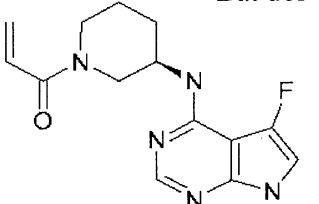
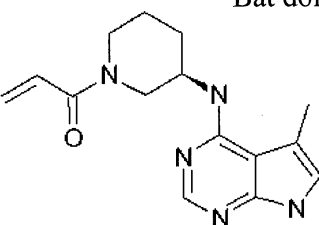
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
17		1,7	92,2	71,8	209,9	>310,0
18	Bất đối 	0,2	16,1	31,5	555,4	>318,5
19	Bất đối 	0,6	67,6	139,3	505,2	210,5
20	Bất đối 	1	76,5	361,6		
21		1,4	106	235,7		

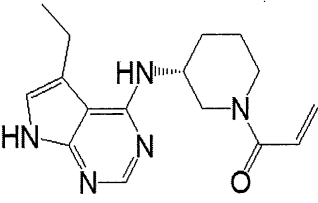
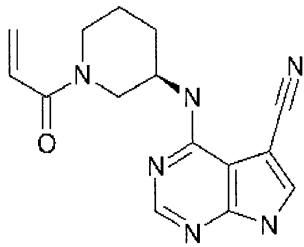
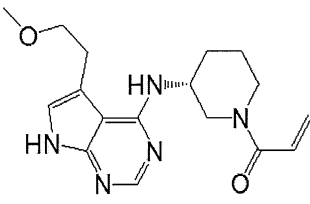
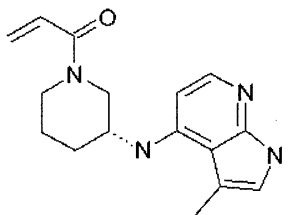
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
22		1,2	81,6	216	712	347
23		1,3	86,6	187,8		>360,0
24		1,2	98,1	319,9		>360,0
25		2,9	149,1	84		
26		1,6	153	254,4		>360,0

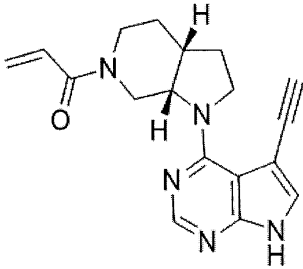
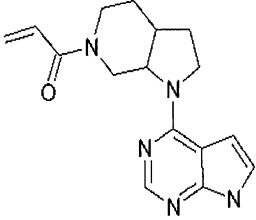
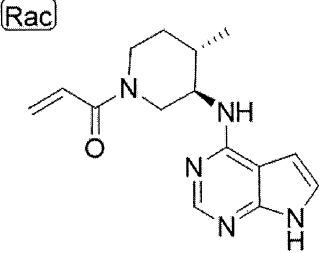
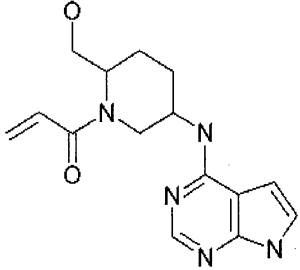
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
27		2,8	293,6	1866,4		46
28		48,2	358,5	>10000, 0		>360,0
29		6,6	664,9	463,7		
30		14,6	1536,1			>360,0

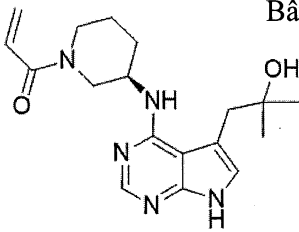
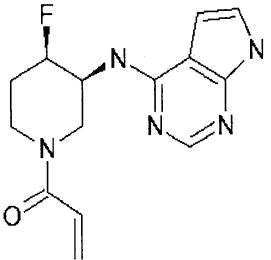
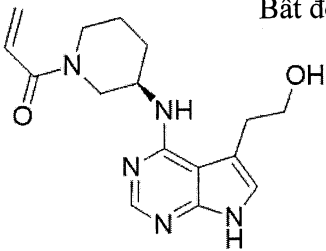
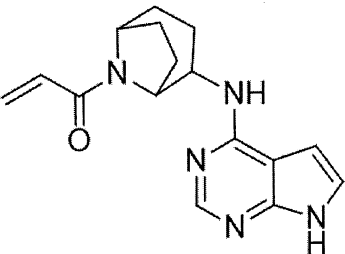
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
31	Bất đối 	24,1	1859			>360,0
32		26,2	2114,8			
33		49,5	3809,1			>360,0
34		54,4	4822			>360,0
35		83,4				

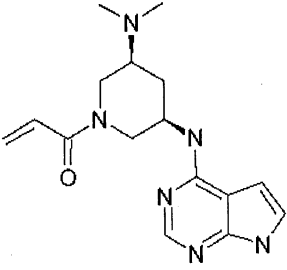
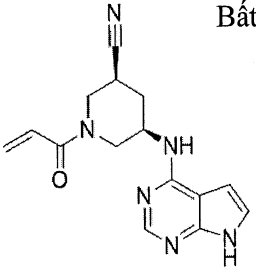
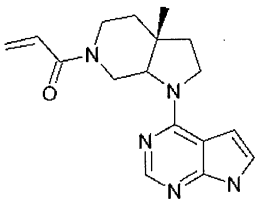
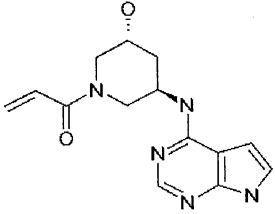
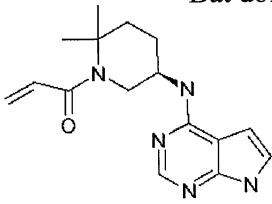
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
36		64,4				>360,0
37		295,1				
38		3254				
39		>10000,0				

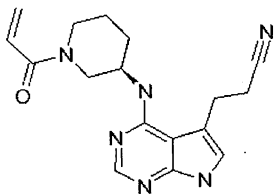
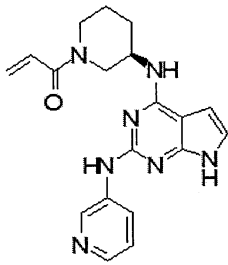
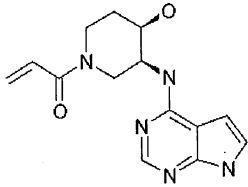
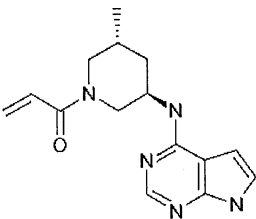
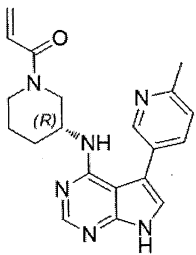
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
40		>10000,0				
41	 Bất đối	1	92,5	446,4		2,8
42	 Bất đối	0,9	94,4	292,8	818,6	>360,0
43	 Bất đối	1,2	99,5	116,3	463	274,1

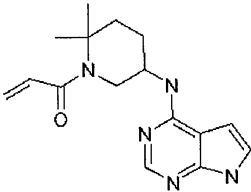
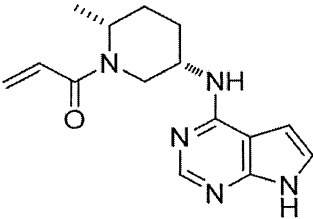
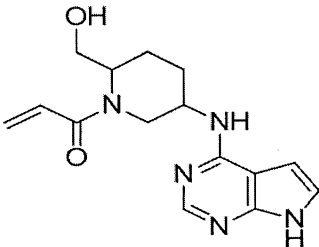
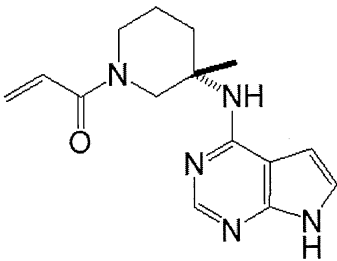
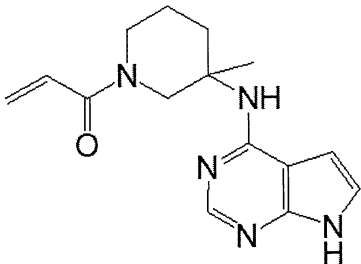
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
44		0,3	167,8	320,2	1181,1	165,9
45	 Bất đối	1	168,5	347,7	1010,6	>360,0
46		2,8	305,4	278,8	359	>344,3
47	 Bất đối	4	608,1	1076		315,8

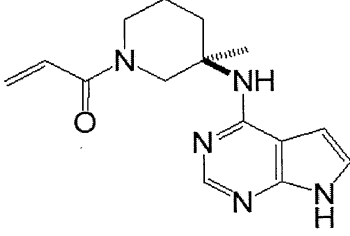
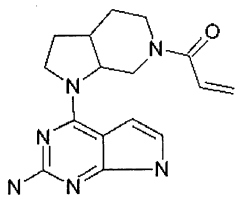
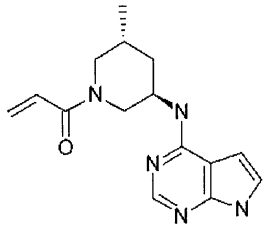
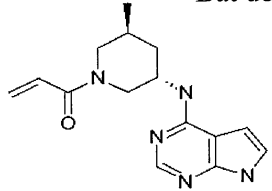
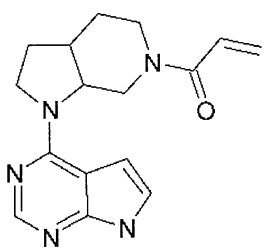
Vi dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
48	Tuyệt đối 	0,8	101,1	65,2		149,8
49		1	111	354,9		
50	(Rac) 	2	115,7	202,4	925,6	>360,0
52		10,6	>180,1	>354,3	234,7	>358,0

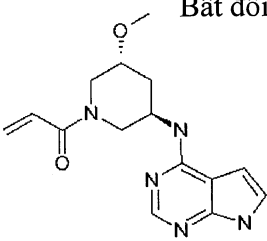
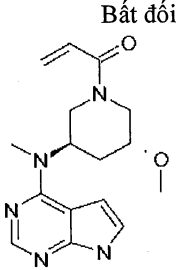
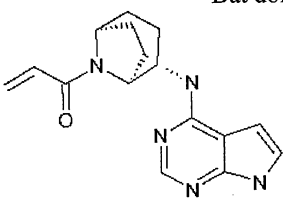
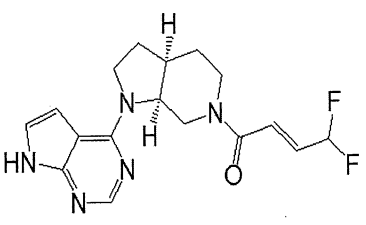
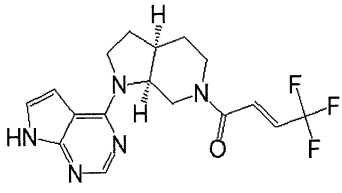
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
53	Bất đối 	4	191,5			
54	Bất đối 	1,7	192,2	222	366,4	210
55	Bất đối 	2	203	430,5		
56		2,5	242,3	158,4	2099,5	>360,0

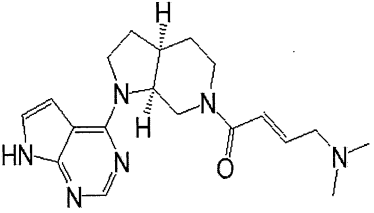
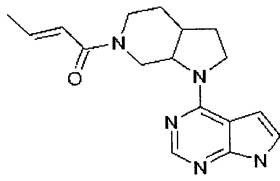
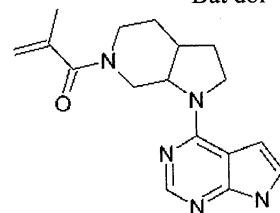
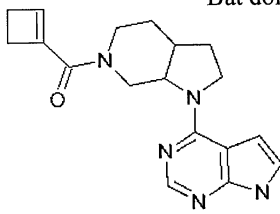
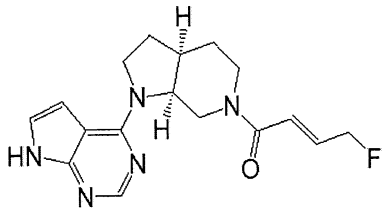
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
57	Bất đối 	1,4	360,6	1227,7	2610,3	81,2
58	Bất đối 	2,5	360,7	2785,4	7837,9	35
59		3,2	402,9	>2553,1		184,2
60	Bất đối 	4,2	603	2472,7	2784,1	>360,0
61	Bất đối 	7,5	608,7	1029,5	1873,4	

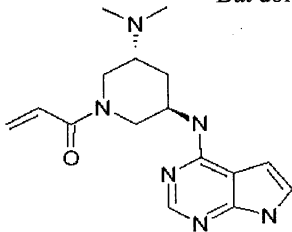
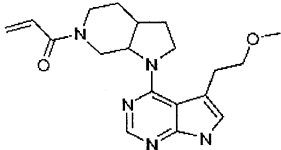
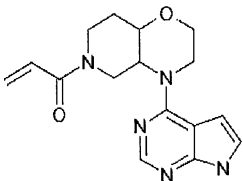
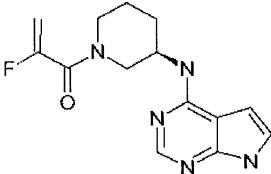
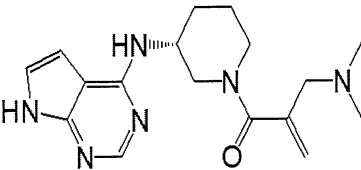
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
62	Bất đối 	9	649,8			
63		9,1	671,7	1376		>360,0
64		5,3	996,1	4638,6		
65		17,9	1495,5	3742,1	>10000, 0	267
66		14,6	1536,1			>360,0

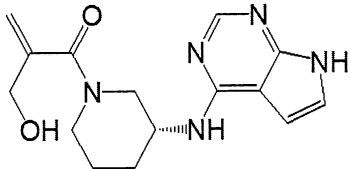
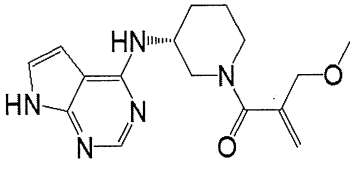
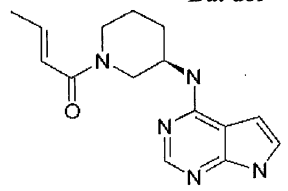
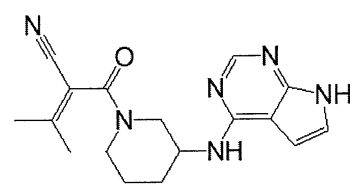
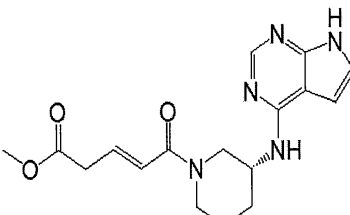
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
67		30	1682,6	6895,2		>360,0
68		144,8	>2477,8			>360,0
69		33,7	1852,4			
70		19,5	1868,3	5527,1		343,2
71		57,9	3423,4	>10000, 0		229,2

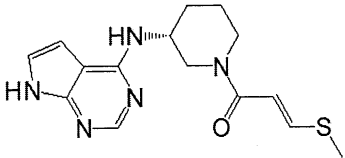
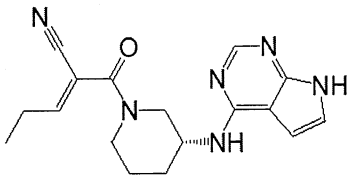
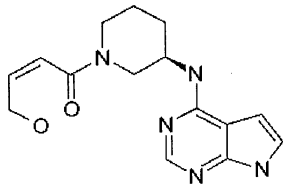
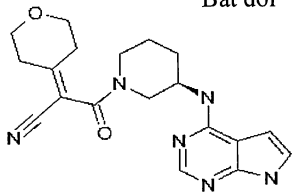
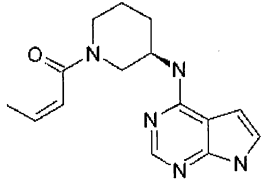
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
72		828,2	>10000, 0	>10000, 0		
73	Bất đối 	48,4	1959,2			195
74	Bất đối 	22,8	2021,2			103
75	Bất đối 	715,6	>10000, 0			>360,0
76		42,4	2038,2	>6077,4		

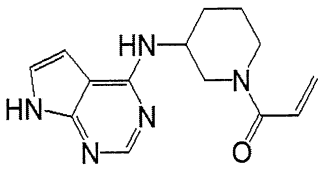
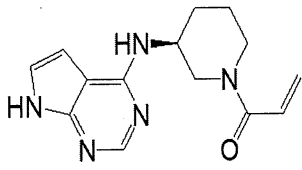
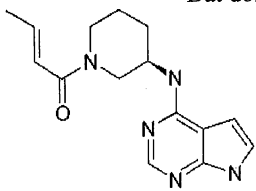
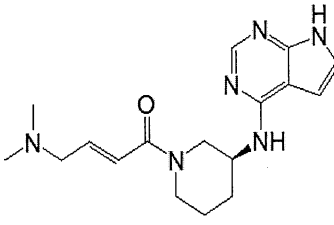
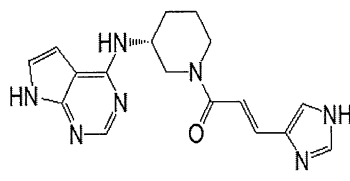
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
77	Bất đối 	15,5	2065,3	3972,7		252
78	Bất đối 	386,6	>10000, 0	>10000, 0		
79	Bất đối 	26,6	2379,3	2365,5		230
80		22,7	2944,1			
81		35,3	3753,6	>4000,0		16,9

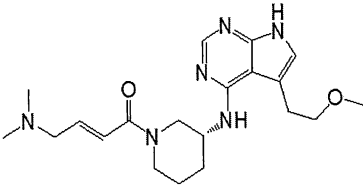
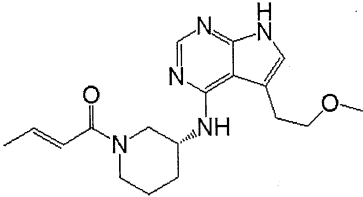
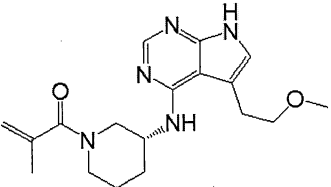
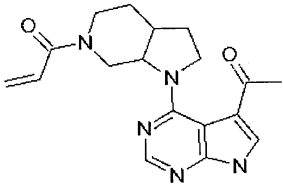
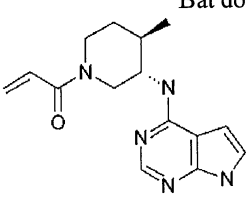
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
82		57,2	5292,6	>7295,1		>360,0
84	 Bất đối	727	>10000, 0			
85	 Bất đối	2181,8	>10000, 0			>360,0
86	 Bất đối	149,1	>10000, 0			>360,0
87		138,9	>10000, 0			

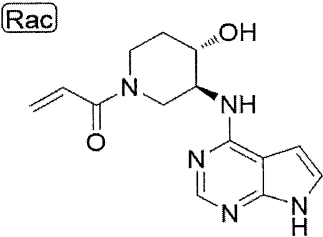
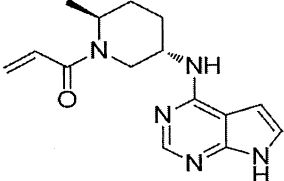
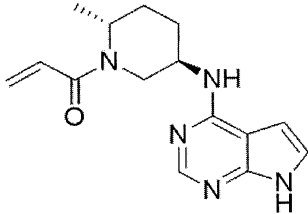
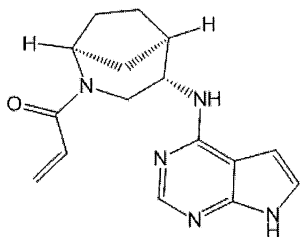
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
88	Bất đối 	18,2	3388,5			74
89		35,2	3943,9	>6156,8		
90		49,3	4435,8	>10000, 0		168,2
91	Bất đối 	56,5	4650,7			
92		4750,2	>10000, 0	>10000, 0		

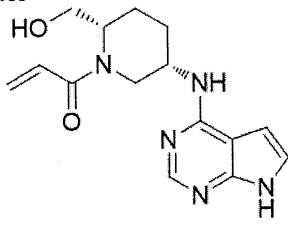
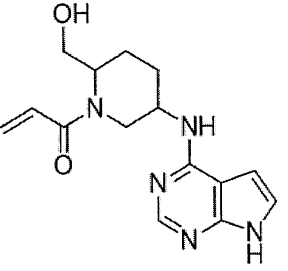
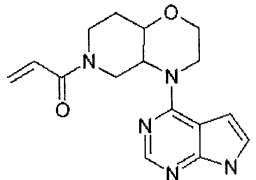
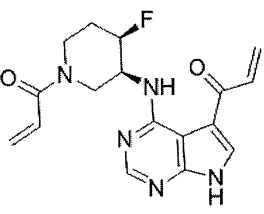
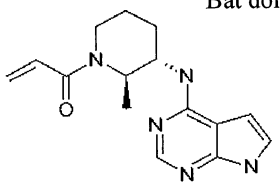
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
93		703	>10000, 0	>10000, 0		
94		801,5	>10000, 0	>10000, 0		
95	Bất đối 	2477	>1000,0 0			>360,0
96		2741,7	>10000, 0			
97		904,4	>10000, 0			

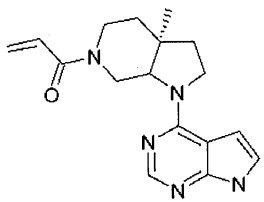
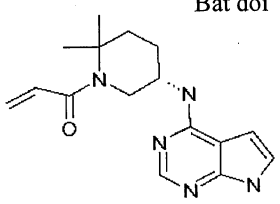
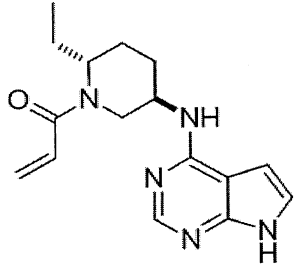
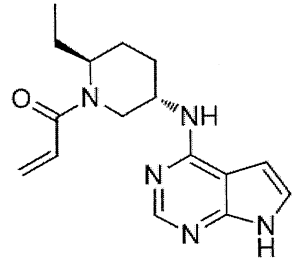
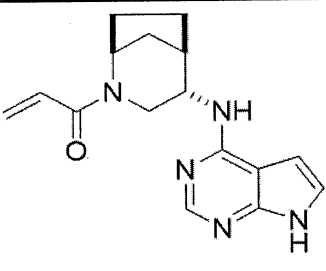
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
98		2632,1	>10000, 0			
99		254,7	>10000, 0			
100	Bất đối 	653,9	>10000, 0			
101	Bất đối 	881	>10000, 0			
102	Bất đối 	352,7	>10000, 0			

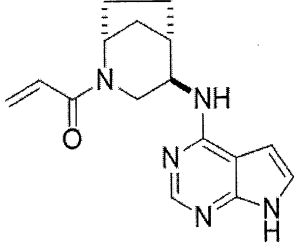
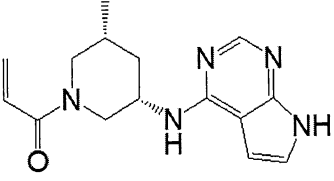
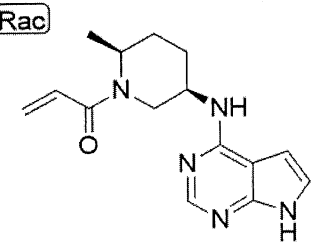
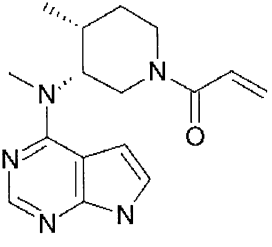
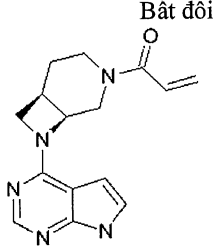
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
103		4,7				
104		64,5				
105		2477	>10000, 0			>360,0
106		49,1				
107		1160,2				

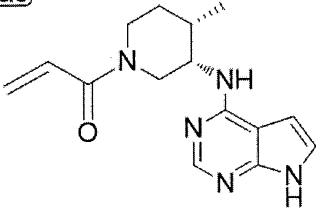
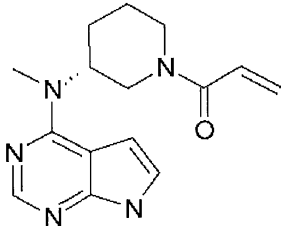
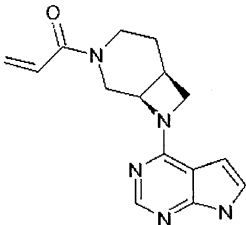
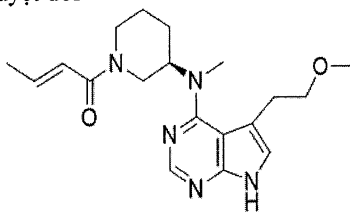
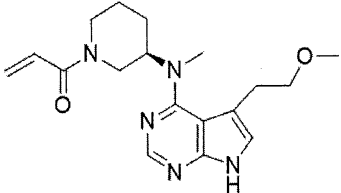
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
108		527,9	>10000,0			>360,0
109		2818,7				
110		1431,5				
111	Bất đối 	39,2	4738,5			
112	Bất đối 	188,7	7569,7			142

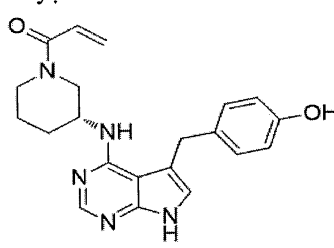
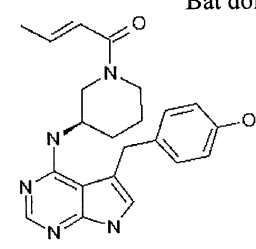
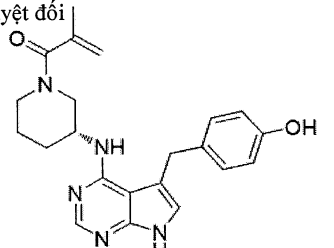
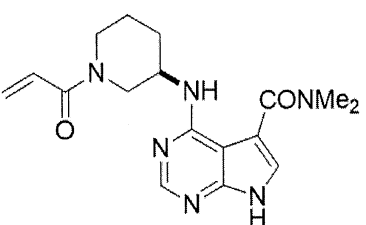
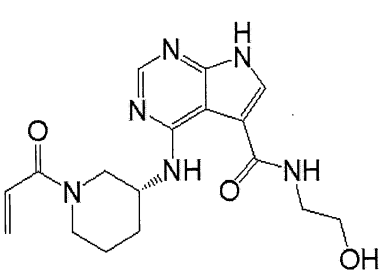
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
113		42,4	8478,1	>10000,0		
114		143,7	>9514,4			>360,0
115		462,6	>10000,0			185
116		417,6	>10000,0	>10000,0	>10000,0	281

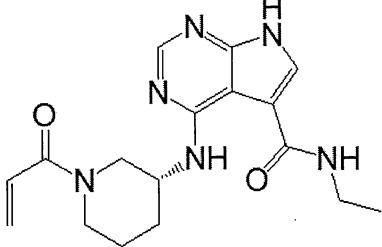
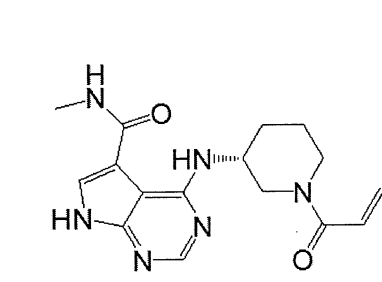
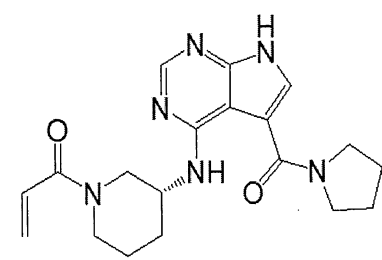
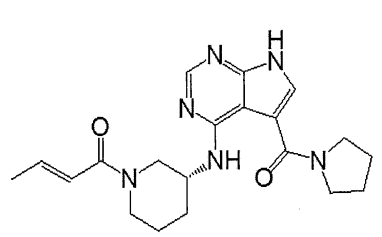
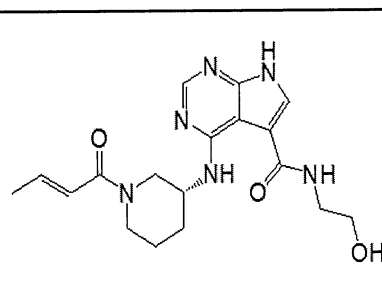
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
117	Tuyệt đối 	416,5	>10000, 0	>10000, 0	>10000, 0	>360,0
118		323,4	>10000, 0	>10000, 0		>333,5
119		95,9	>10000, 0	>10000, 0		
120	Tuyệt đối 	692,1	>10000, 0	>10000, 0		
121	Bất đối 	647,9	>10000, 0			>360,0

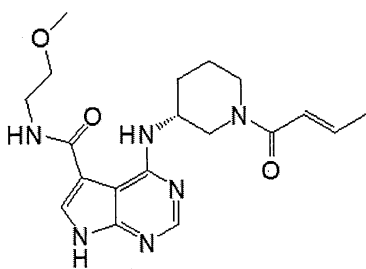
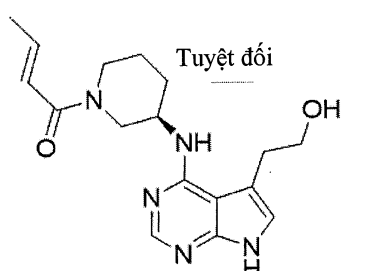
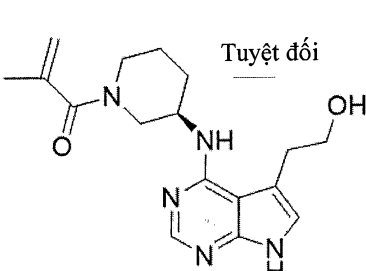
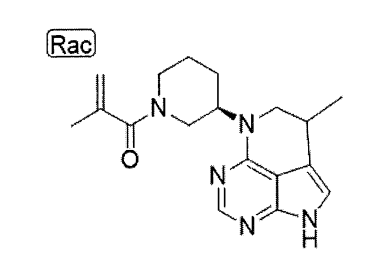
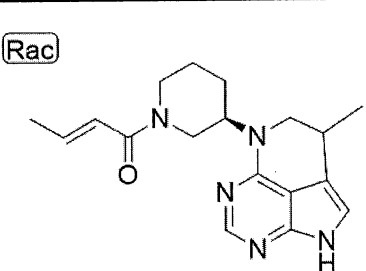
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
122		75,6	>10000, 0			
123	Bất đối 	2112,4	>10000, 0			
124		264,6	>10000, 0			
125		1424	>10000, 0			
126		602,5	>10000, 0			

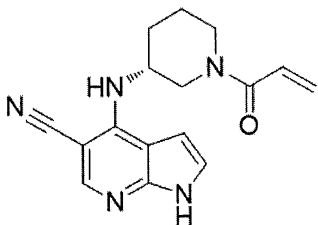
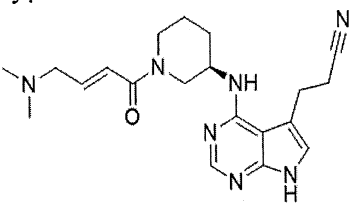
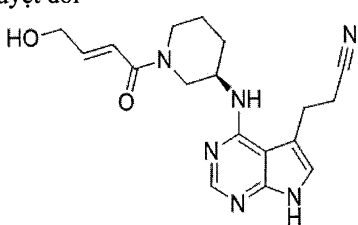
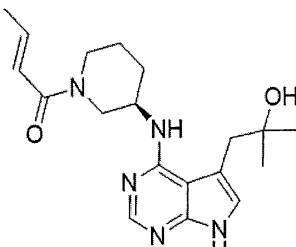
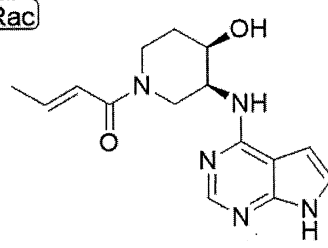
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
127		190,2	>10000, 0			
128		443,6	>10000, 0			304
129				113,8	797,3	
130		75,2				
131		988,1				

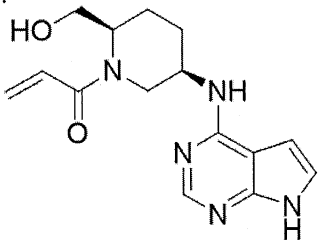
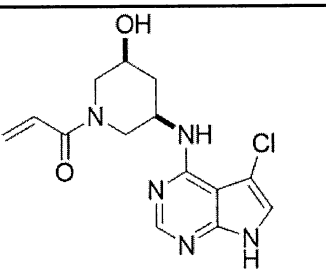
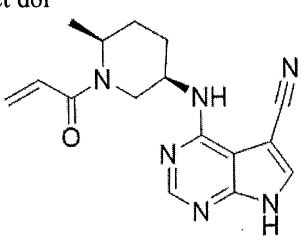
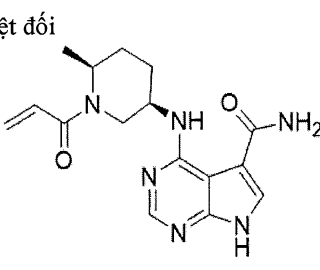
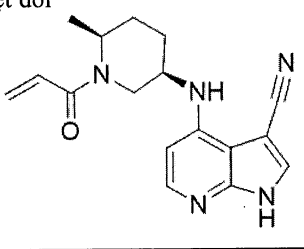
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
132	Rac 	2076,6				
133	Bất đối 	18				
134	Bất đối 	71,2				
135	Tuyệt đối 	>10000,0				
136	Tuyệt đối 	238,3				

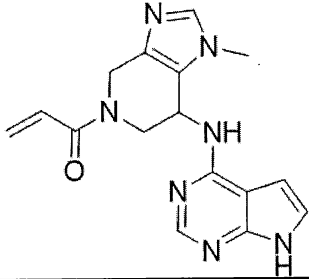
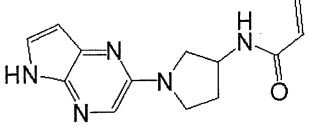
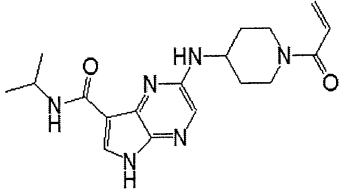
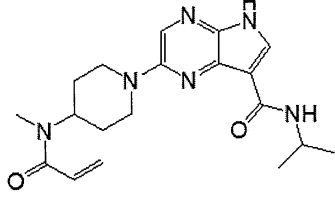
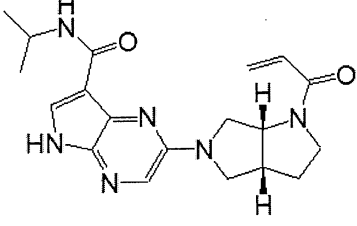
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
137	Tuyệt đối 	0,3				
138	Bất đối 	110,5				
139	Tuyệt đối 	83,1				
142		225,3				
143		144,5				

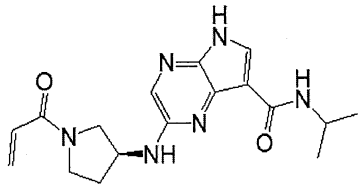
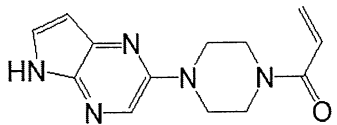
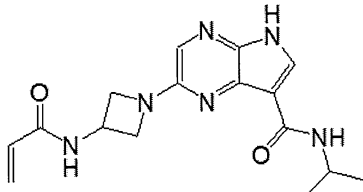
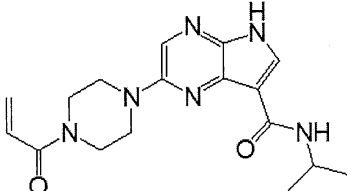
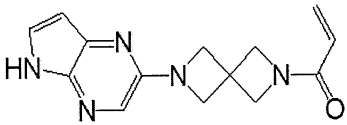
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
144		139,4				
145		112,1				
146		957,3				
147		>10000,0				
148		6957,2				

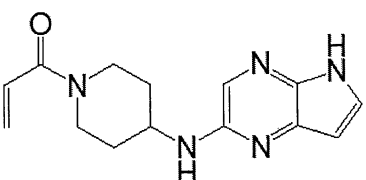
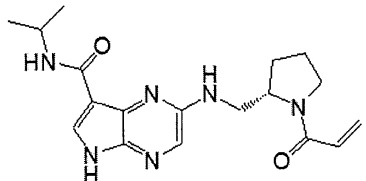
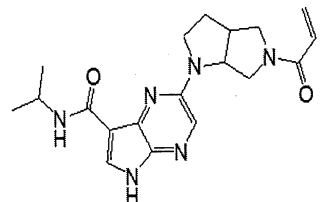
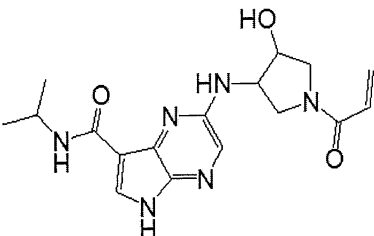
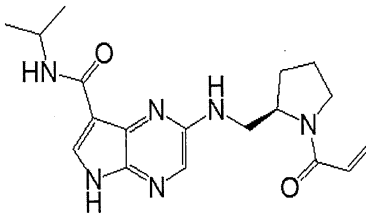
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
149		>10000,0				
151		3490,6				
152		4242,8				
153		9444,6				
154		4936,8				

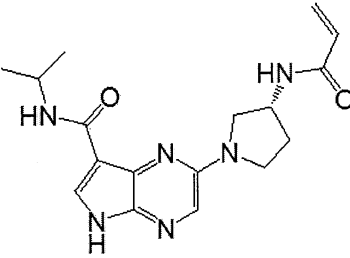
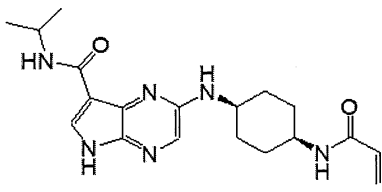
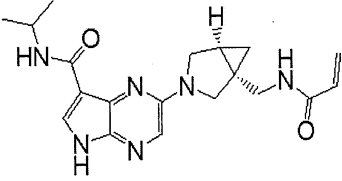
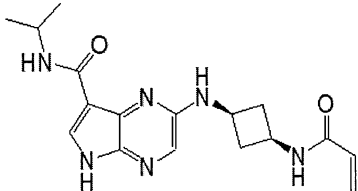
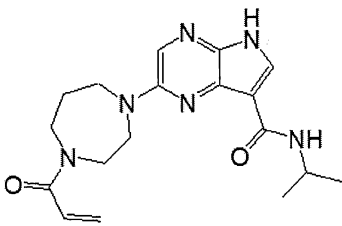
Vi dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
156	Tuyệt đối 	7,2				
157	Tuyệt đối 	1470,4				
158	Tuyệt đối 	>10000,0				
159	Tuyệt đối 	>10000,0				
160	(Rac) 	>10000,0				

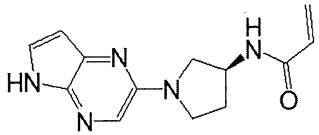
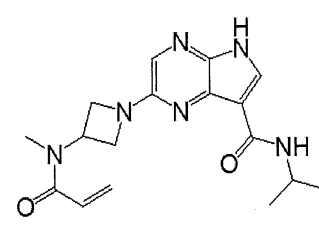
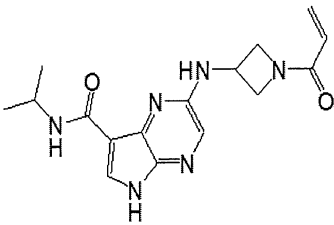
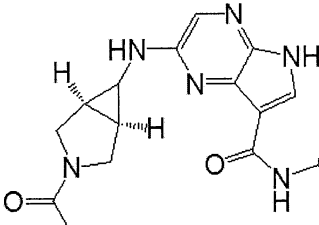
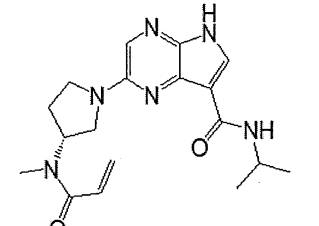
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
161	Tuyệt đối 	0,3	45,3	76,9	455,3	>323,5
162		1,2	169	361,3	1003,2	>360,0
163	Tuyệt đối 	0,6	47,1	108,9	521,8	290,1
164	Tuyệt đối 	4,1	314,4	1653,3		
165	Tuyệt đối 	0,5	22,7	40,6	380,3	>349,4

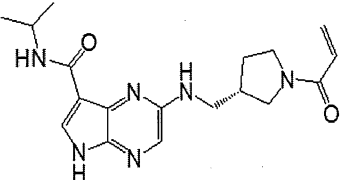
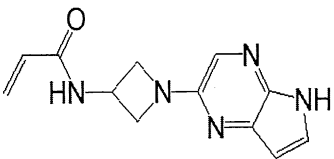
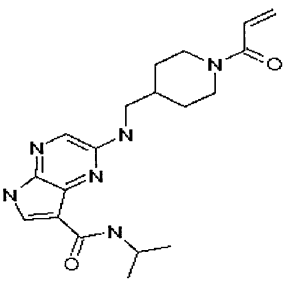
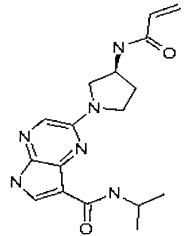
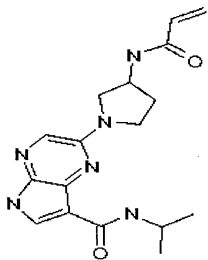
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
166		369,6	>10000, 0			
167		2410,5				
168		0,2	7,5	37,1	135,7	>349,6
169		42,8	4732,3			
170		3,3	392,5	1369		

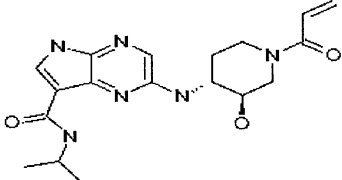
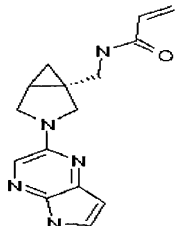
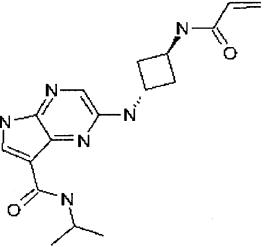
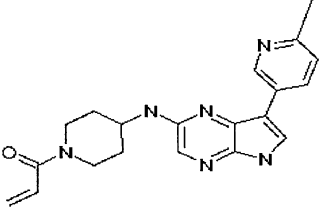
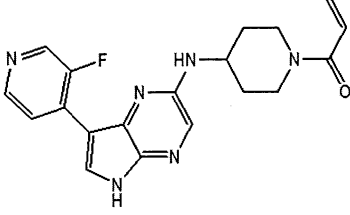
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
171		0,4	32,7	726	2951,1	>360,0
172		25,5	2230,8			
173		8,1	692,1			
174		0,4	34,8	58,4	622,7	249,3
175		1610,8				

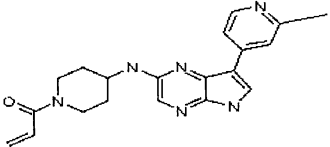
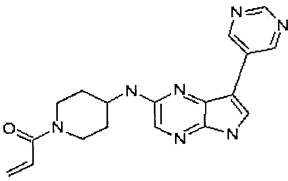
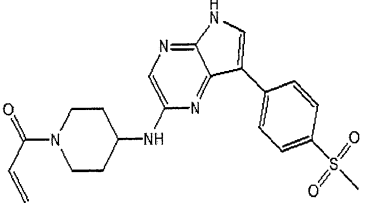
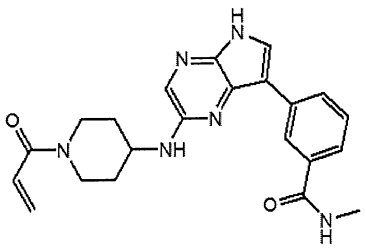
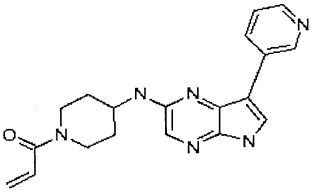
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
176		7,2	910,3			>360,0
177		0,7	44,4	107,6	804,3	>321,0
178		1,1	102	208,2	2556,7	143
179		2,3	308,6	>10000, 0	>10000, 0	
180		12,4	1498,5			

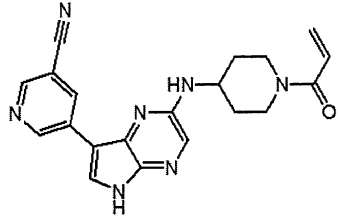
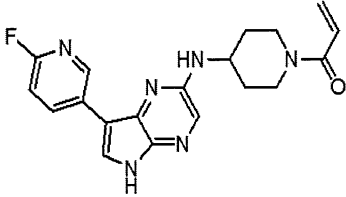
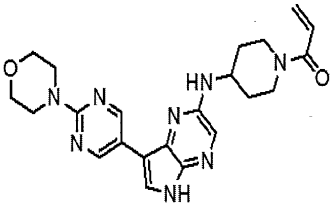
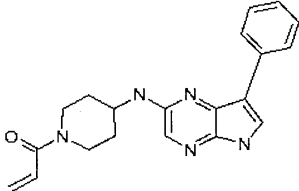
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
181		10,3	1016,9			
182		11,4	975,3			
183		9,6	793,9			
184		1,5	210,3	3407,1	>10000, 0	>360,0
185		20,4	1457			

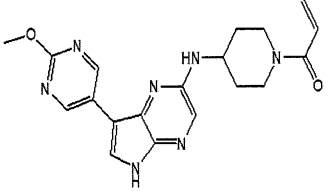
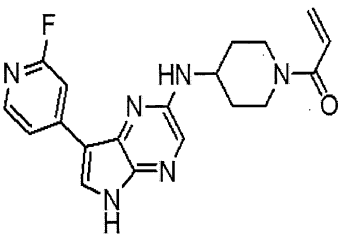
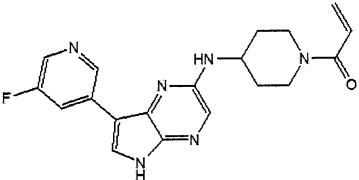
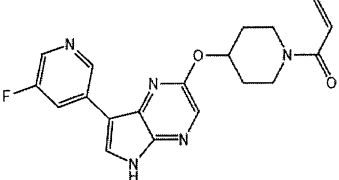
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
186		2347,6				
187		0,6	27,2	709,5		>360,0
188		0,3	8,8	154,6	245,5	96
189		1,1	197,9	1735,1	>10000, 0	>360,0
190		13,9	1014,7			

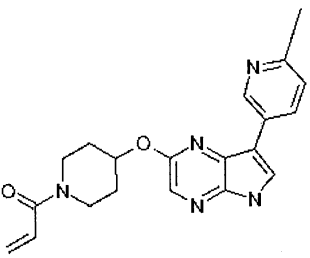
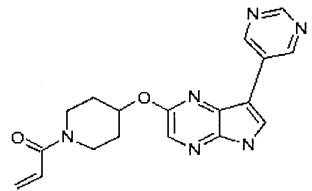
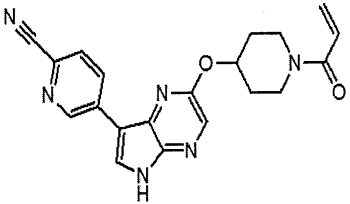
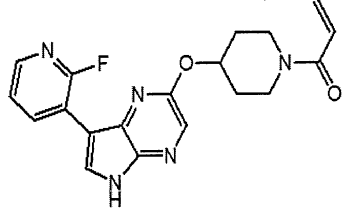
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
191		1,5	137,6	2647,9	9582,3	>360,0
192		271,6				
193		29	2294,2			
194	Bất đối 	12,7	1659,3			
195		12,1	970			

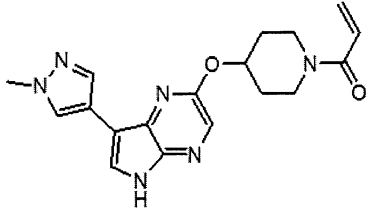
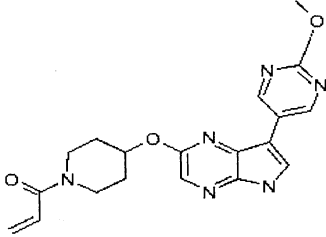
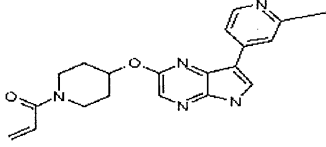
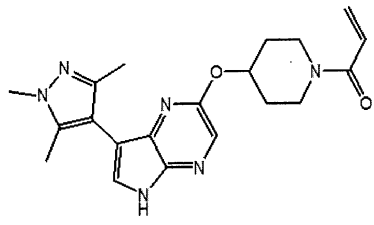
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
196		0,3	30,6	1491,8	3290,9	>360,0
197		3486				
198		1	77,6	1170,4		>360,0
199		1,2	101	734,9	>10000, 0	>360,0
200		0,8	88,9	818,6		

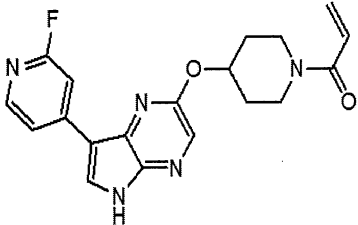
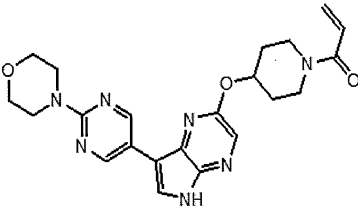
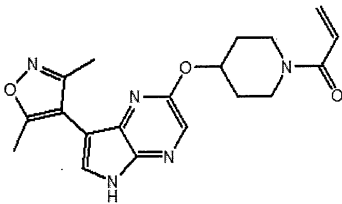
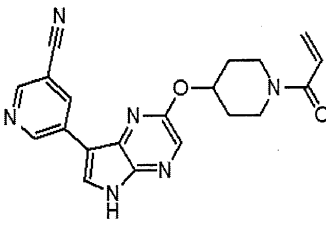
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
201		0,5	28	262	3478,4	>360,0
202		0,9	99,1	669,9	3739,3	
203		2	147,8	1182,6		
204		0,5	49,3	854,9		
205		0,5	14,8	218,7	1884,9	

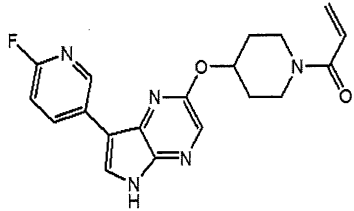
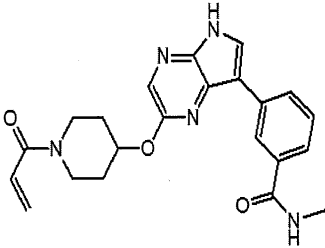
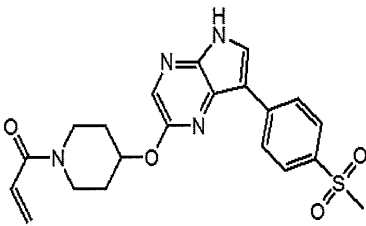
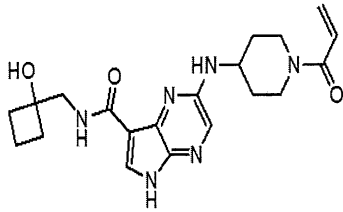
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
206		0,1	19,6	163	>10000, 0	
207		0,3	28,9	185,4	2824,3	>360,0
208		5,9	575,8			
209		0,2	14,3	152,4	6685,8	

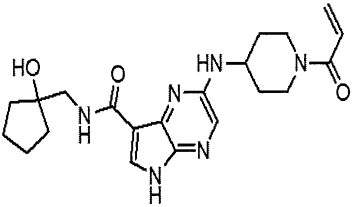
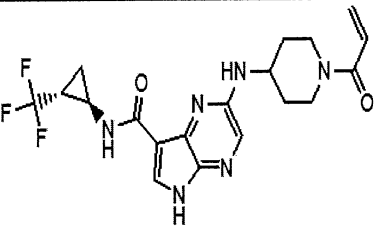
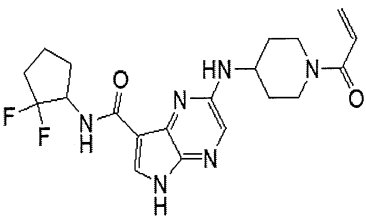
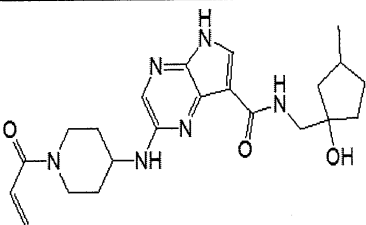
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
210		0,4	45,4	462,5	2679,5	>360,0
211		0,2	34,2	205,6	4330,1	
212		0,3	16	154,5	2083,3	
213		0,8	69,4	317,9	>10000, 0	

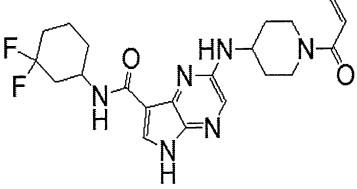
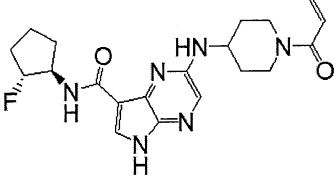
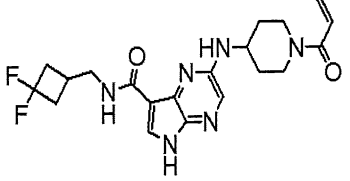
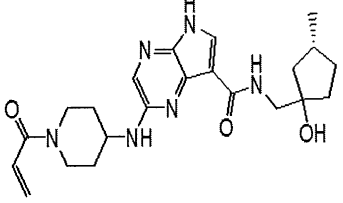
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
214		2,3	308	1110,4		
215		2,9	386	1263,3		
216		12,5	1029,4			
217		0,7	42,4	129,3	>10000, 0	

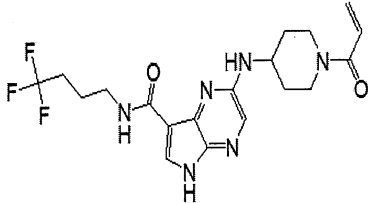
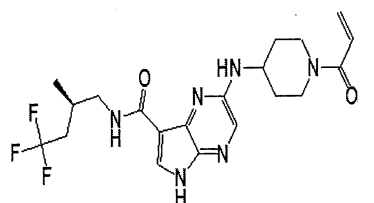
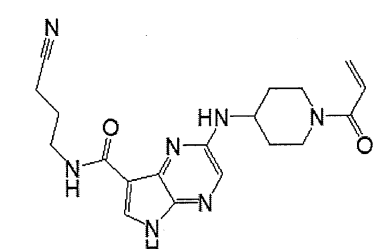
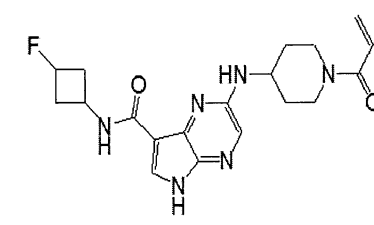
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
218		0,6	81,1	345,3	6189,6	>360,0
219		1,7	153,3	986,7		
220		0,8	70,4	464,5	>10000, 0	>360,0
221		15,5	1484,7			

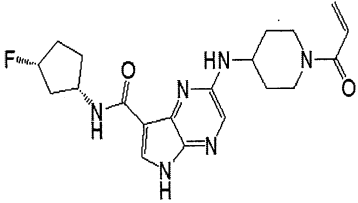
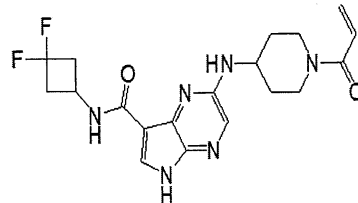
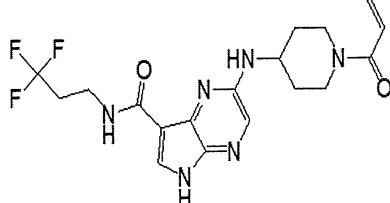
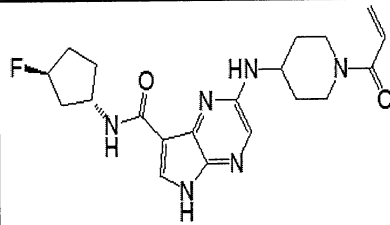
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
222		1,1	125,4	756,6		
223		30	3358,9			
224		17,6	1544			
225		1,4	120	2906,2		

Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
226		1	91	699		
227		0,9	71,8	642,9		
229		7,1	744,6			
231		0,6	52,6	3616,4		

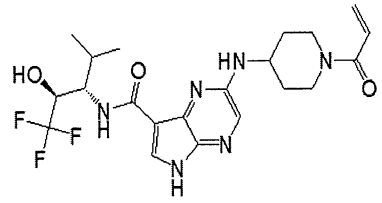
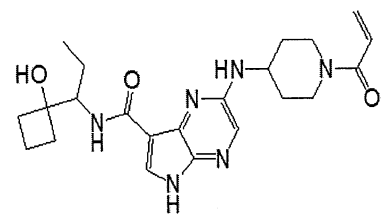
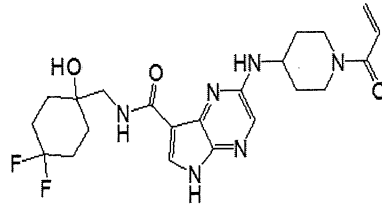
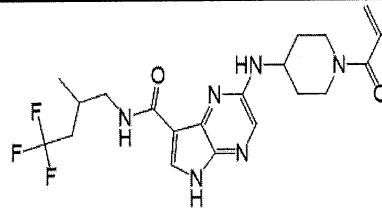
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
232		0,3	25	1636,3		
233		0,2	20,6	212,8	532,3	
234		<0,3	4,9	65,2		296
235		0,3	22,5	1703,8		

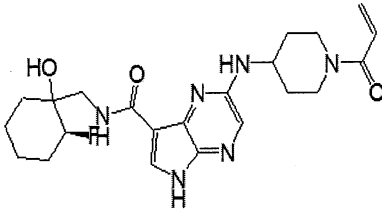
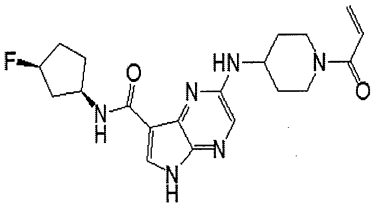
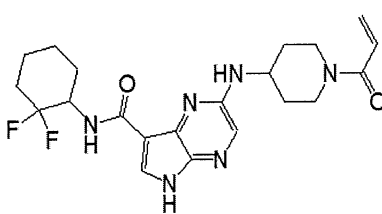
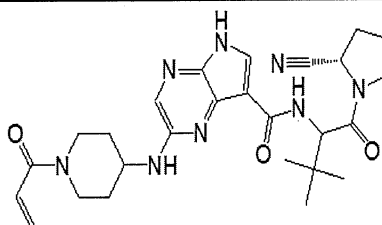
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
236		0,1	8,3	141,5	437,6	
2237		0,2	7,8	80,1		243
238		0,2	9,3	181,3	615,1	260
239		0,5	38,1	1899,3		

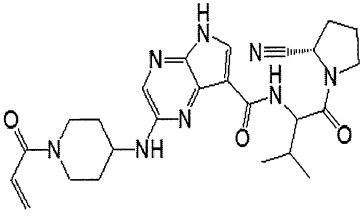
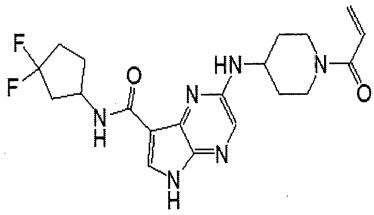
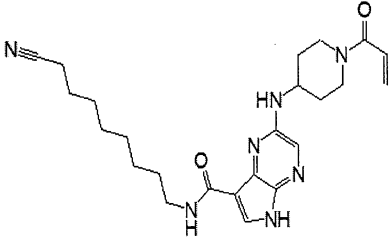
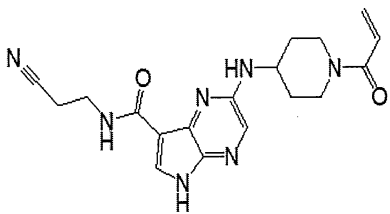
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
2240		0,1	9,1	83,8	442,5	235
241		0,2	7,3	87,9	656,8	>310,5
242		0,1	10,7	1097,2		
243		<0,1	9	155,4	617	>360,0

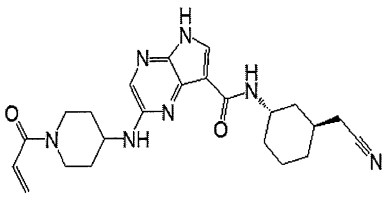
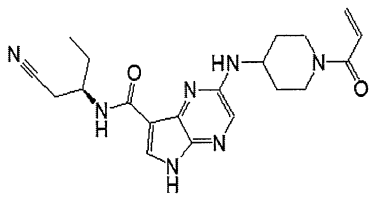
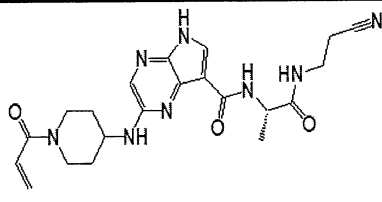
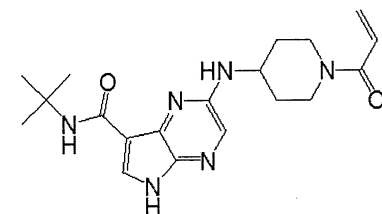
Vi dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
244		0,2	7,3	126,7	403,1	284
245		0,2	17,9	228,2	901,2	
246		0,3	6,4	43	186,2	>360,0
247		0,2	8,2	141,4	651	272

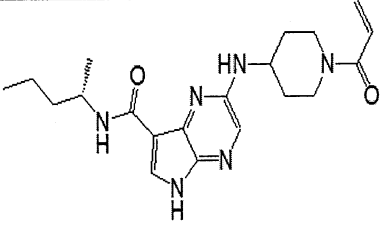
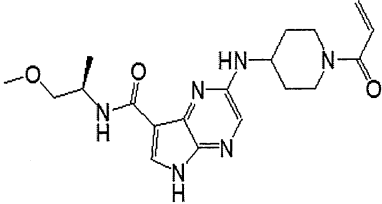
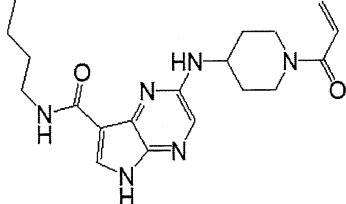
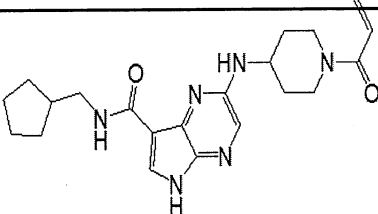
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
248		0,4	40,2	892,9		
249		0,6	47	2105,7		
250		0,6	76,7	4118,7		
251		0,2	8,1	73,9	809,5	201

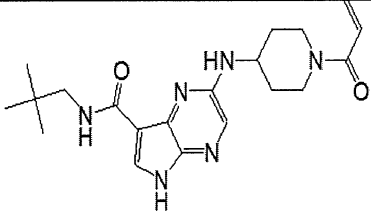
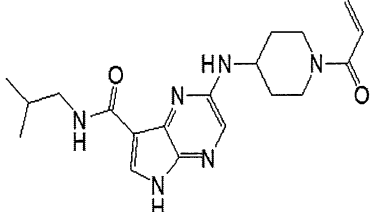
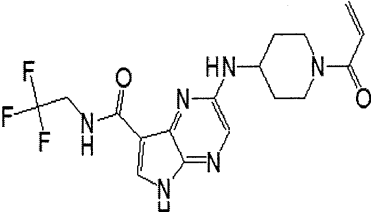
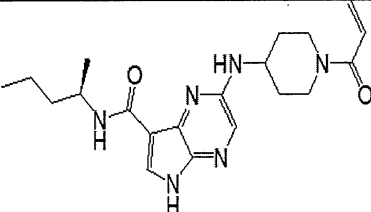
Vi dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC_{50} (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC_{50} (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC_{50} (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC_{50} (nM)	Độ bền trong máu người $t_{1/2}$ (phút)
252		0,5	37,2	673,1		
251b		0,4	54,1	1512,1		
252b		0,5	40,6	2467,9		
253		0,2	6,9	77,5	429,3	>360,0

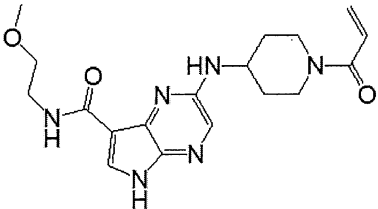
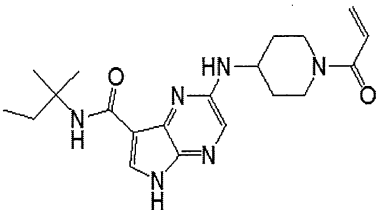
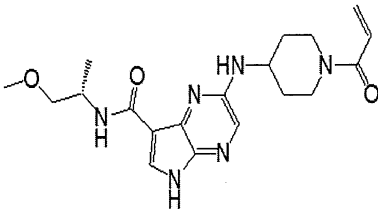
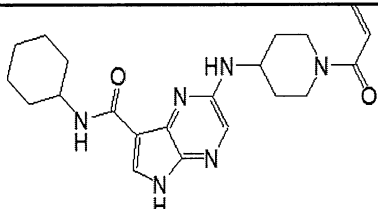
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
254		0,5	41,5	836,5		
255		0,3	9,7	130,2	817,8	
256		0,2	7,9	48,6	550,4	239
257		108				

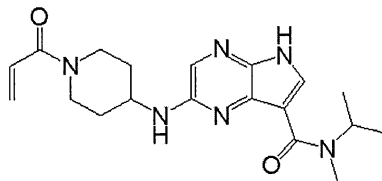
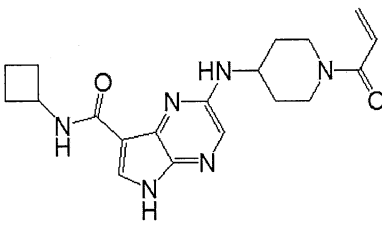
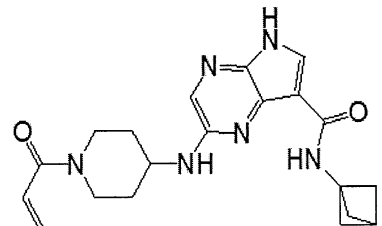
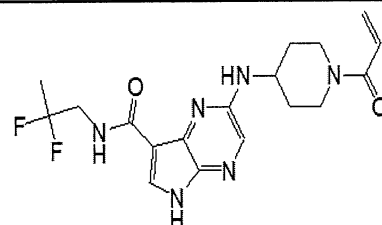
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
258		4,6	547,6			
259		0,2	11,1	117	668,2	>360,0
260		0,2	14,7	574,7	>10000, 0	
261		0,2	7,4	214,4	215,2	>360,0

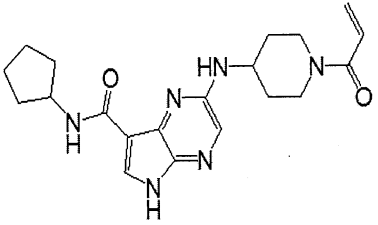
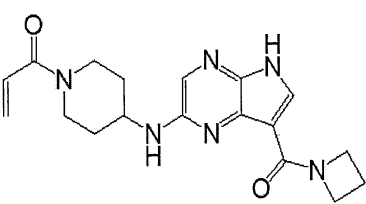
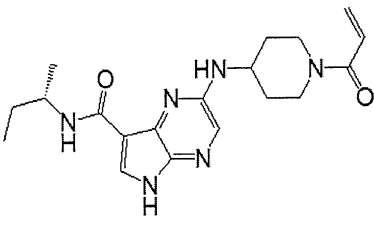
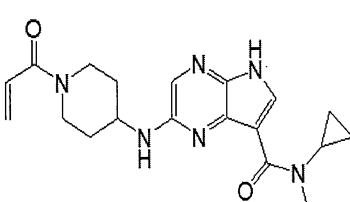
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
262		0,2	30,8	1331	>10000, 0	
263		0,2	8,7	74,3	431,4	
264		2,6	225,8	4483		
266		0,3	13,6	71	386,4	336,1

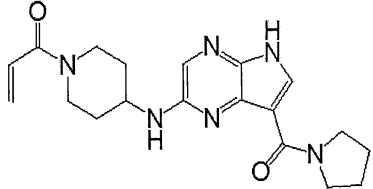
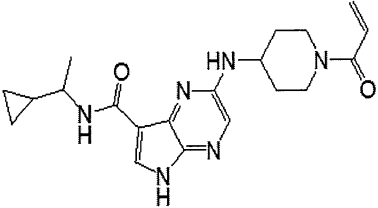
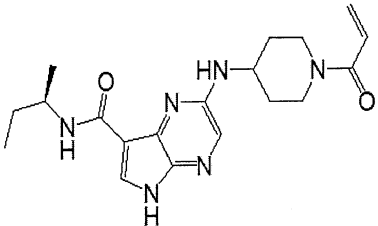
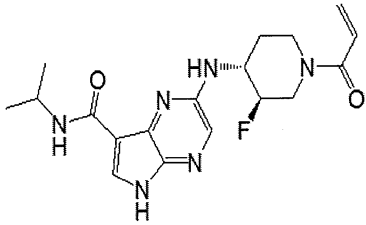
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
267		0,3	9	36	242,4	224
268		0,3	7,9	43,4	263,1	288
269		0,2	7,3	47,9	364,1	256
270		<0,1	8,6	53,6	1223,1	232

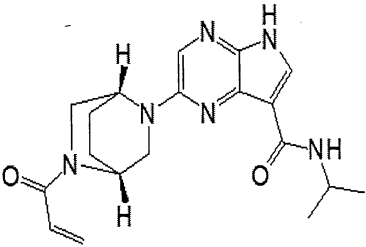
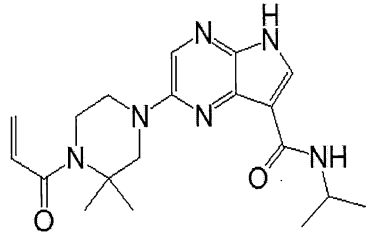
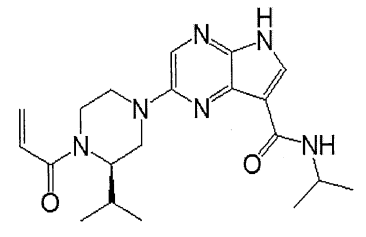
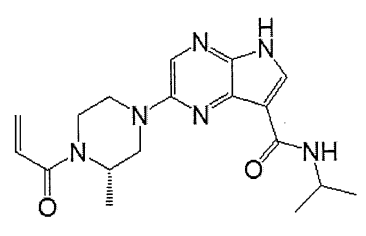
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
271		0,4	14,9	134,6	790,3	137
272		0,2	8,8	72,3	258,9	217
273		0,4	11,4	56,7	214,1	218
274		0,2	8,2	57,9	475,7	>360,0

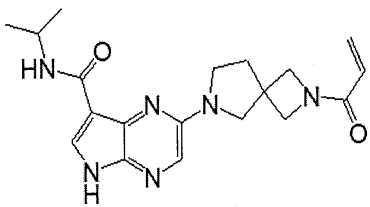
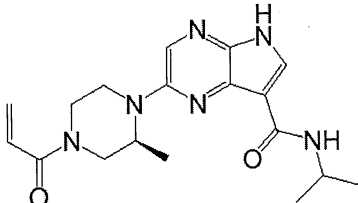
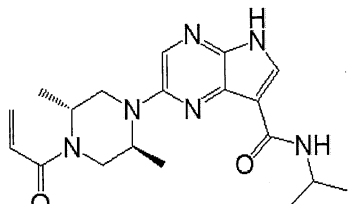
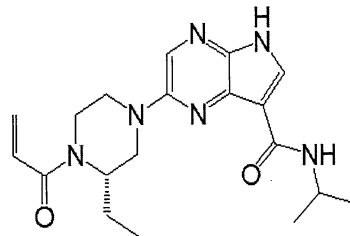
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
275		0,4	13,1	148,8	389,2	>360,0
276		<0,3	11,1	57,8	486,6	225
277		0,3	6,6	102,8	83,2	>360,0
278		0,2	6,3	57,4	362,3	236

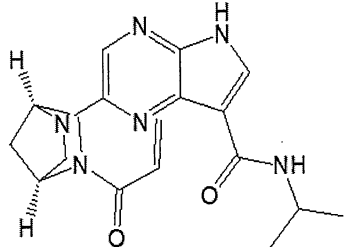
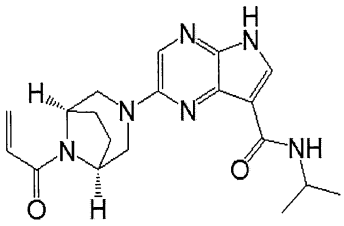
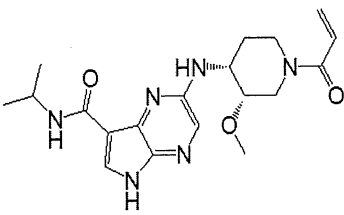
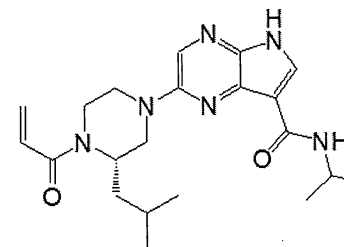
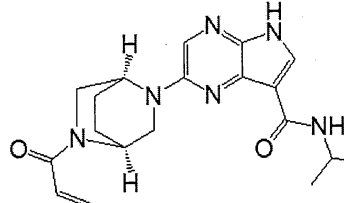
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
279		9,7	591,9			
280		0,2	4	39,4	376,3	>360,0
281		0,4	5,2	31,5	489,4	346
282		0,2	12,9	71,7	432	243

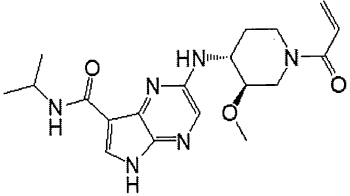
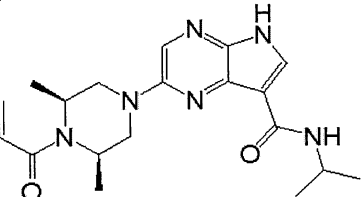
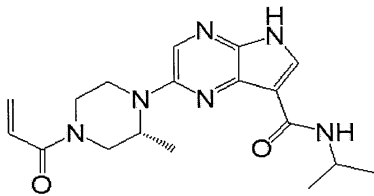
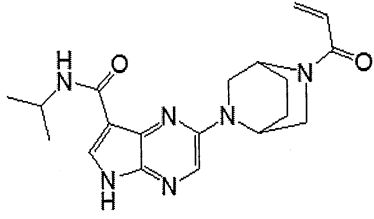
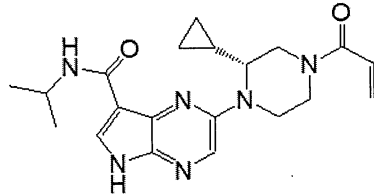
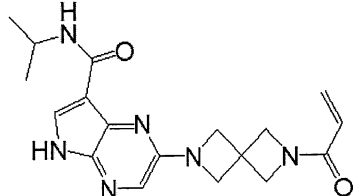
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
283		0,3	7,6	58,4	700,3	>360,0
284		1,9	176,2	2789		
285		0,3	8,5	31,4	373,2	345
286		15,9	813,6			

Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
287		4,2	345,8	7366,3		
288		0,2	7,8	44,4	357,8	220
289		0,3	7,1	37,5	106	>360,0
291		0,2	9,2	168,1		196

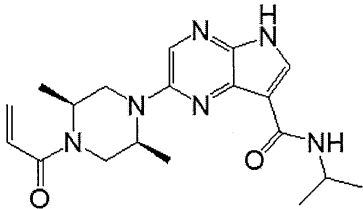
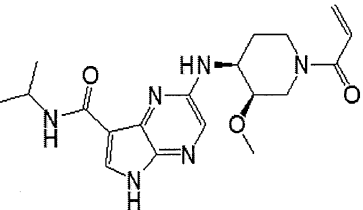
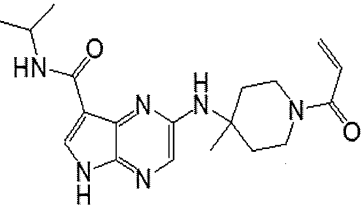
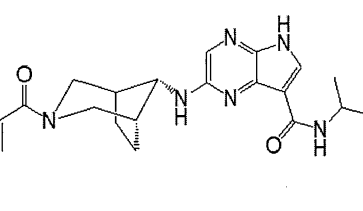
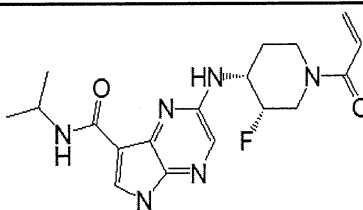
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
292		31	3038,4			
293		0,6	107,1	300,3	4488,4	>360,0
294		1,9	234,6	1003,2		
295		1,1	89,8	334,5	2674	189

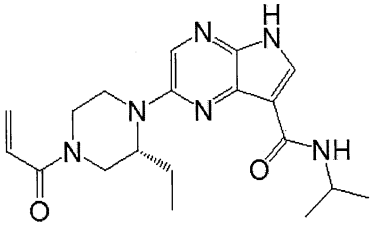
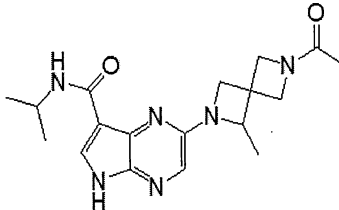
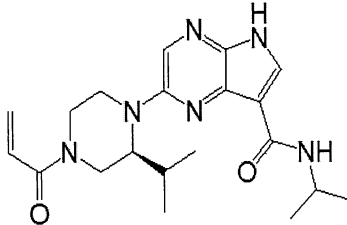
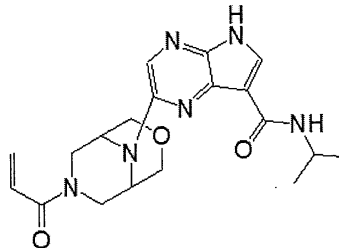
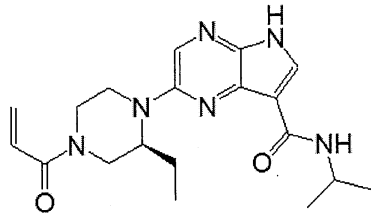
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
296		56,6	4200,8			
297		1,5	181,4	752		
298		4,6	728,5			
299		0,7	55,6	224,8	1377,4	199

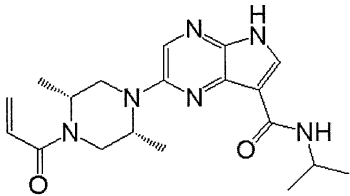
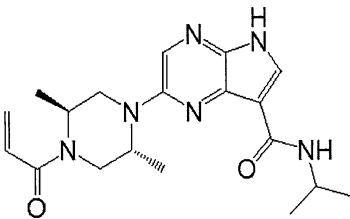
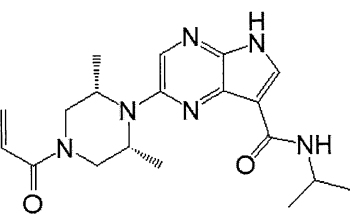
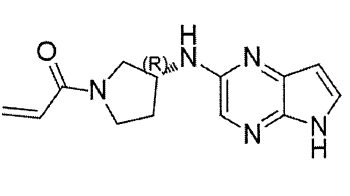
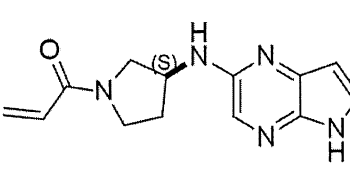
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
300		0,9	84,4	714,2	3401,1	117
301		0,6	89	408,3	4896,4	84
302		1,2	49,4	263,6	1306,3	>360,0
303		0,4	47,2	294	2730,9	341
304		7,1	624,4			

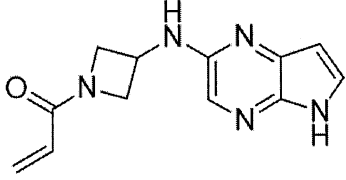
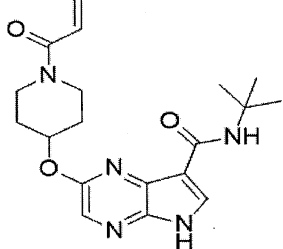
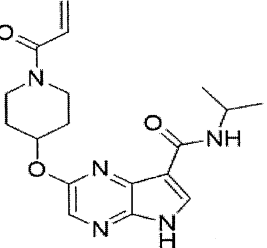
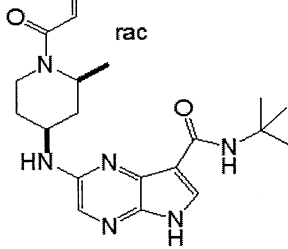
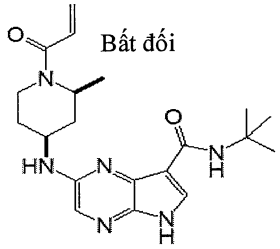
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
305		0,8	65	744,4	2644,2	357
306		3,9	325,5	1086,8		
307		1,1	128,1	456,8		122
308		5,2	430,8	2236,6		
309		6,6	813,9			
310		117	>10000, 0			

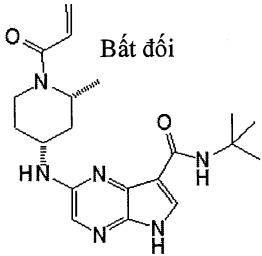
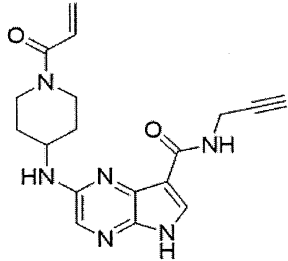
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
311		1,2	200	695,9		
312		4,5	592,1			
313		1,4	182,8	706,4		
314		5	661,6			
315		60,5	5192,6			

Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μM) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
316		18,7	1530,7			
317		0,5	44,6	242,6	420	>360,0
318		0,3	21,3	260,5	2081,7	352
319		0,5	26,7	325,3		278
320		0,4	10,7	61,1	343,3	190

Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
321		0,9	144,3	414,7		
322		29,4	3440,9			
323		11,9	885,8			
324		37,5	3097,1			
325		5	479,8	1555,1		

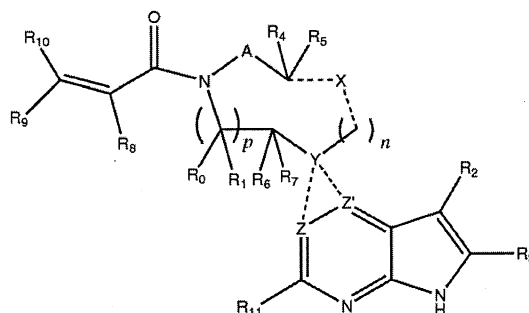
Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
326		4,9	506,1			
327		6	569,4			
328		1,6	221,9	891,4		
335		621,5	>10000, 0	>10000, 0		
336		30,6	3398,9	>10000, 0		

Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
337		1,1	95,6	237	631	81
338		0,4	114,6	479,9	>10000, 0	328
339		0,2	17,5	80,6	502,1	227
340		21,1	1394,1			>360,0
341		15,6	1093,3			>360,0

Ví dụ	Cấu trúc	JAK3 (ATP 4 μ M) IC ₅₀ (nM)	JAK3 (ATP 1mM) IC ₅₀ (nM)	PBMC IL15 - pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	HWB - IL15- pSTAT5 IC ₅₀ (nM)	Độ bền trong máu người t _{1/2} (phút)
342	 Bất đối	81,1	5970,9			>360,0
343		0,1	3,4	36,8	105,3	>351,0

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy

mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfluoroalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 hoặc R_7 , lần lượt cùng với R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 hoặc R_5 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc dơteri;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfluoroalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, n là 0;

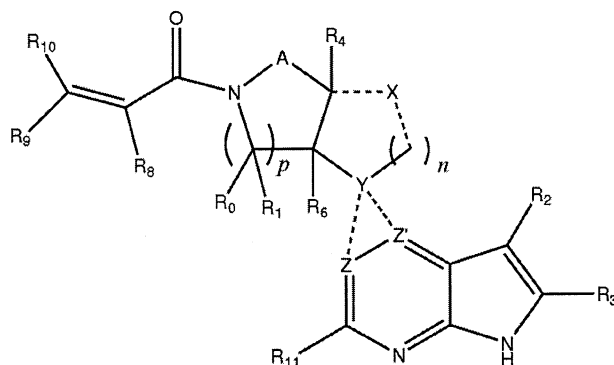
một và chỉ một trong số các liên kết nét đứt với Z và Z' tạo thành liên kết đơn, liên kết kia không có mặt, và Z là C khi liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, và Z' là N hoặc CR_{16} ; hoặc Z là CR_{16} hoặc N khi liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, và Z' là C; trong đó R_{16} là C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, CF₃, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi *n* là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt, và khi X là $-(CR_eR_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và *n* là 0, trong đó khi Y là N, (i) nguyên tử N này được thế bằng H, (ii) Z là C, Z' là C hoặc N, liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z' không có mặt, hoặc (iii) Z là C hoặc N, Z' là C, liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z không có mặt, trong đó Y là nguyên tử N có thể cùng với R₂ và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và,

n, *p*, *q*, *r* và *s* độc lập là 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R₀ hoặc R₁, và/hoặc R₆, lần lượt cùng với R₄, R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₄, lần lượt cùng với R_a, R_b, R_c hoặc R_d, có thể độc lập tạo liên kết hoặc C₁-C₆ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R₈ và R₉ có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R₁₁ là hydro hoặc doteri;

R₁₂, R₁₃, R₁₄ và R₁₅ độc lập được chọn từ hydro, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₆-C₁₀ aryl, alkylaryl, và (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, *n* là 0;

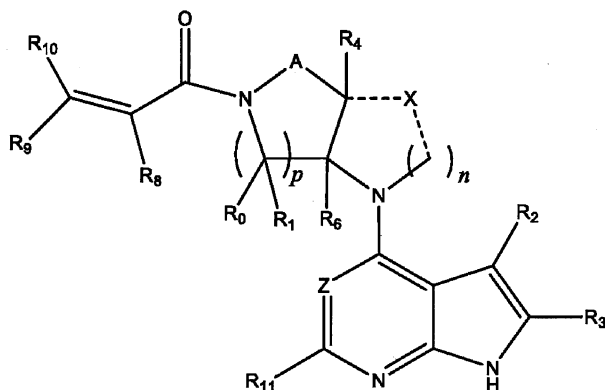
một và chỉ một trong số các liên kết nét đứt với Z và Z' tạo thành liên kết đơn, liên kết kia không có mặt, và Z là C khi liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, và Z' là N hoặc CR₁₆; hoặc, Z là CR₁₆ hoặc N khi liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, và Z' là C; trong đó R₁₆ là C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ 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, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc --(CR_eR_f)_s--, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, amino, CF₃, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc

mạch nhánh, hoặc (dị vòng) C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi *n* là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và --(CH₂)_{*n*}-- không có mặt, và khi X là --(CR_eR_f)_{*s*}--, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và *n* là 0, trong đó khi Y là N, hoặc (i) nguyên tử N này được thế bằng H, (ii) Z là C, Z' là C hoặc N, liên kết nét đứt với Z là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z' không có mặt, hoặc (iii) Z là C hoặc N, Z' là C, liên kết nét đứt với Z' là liên kết đơn, liên kết nét đứt với Z không có mặt, trong đó Y này là nguyên tử N có thể cùng với R₂ và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C₃-C₆ xycloalkyl; và,

n, p, q, r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dựng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, C₆-C₁₀ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl)C₁-C₆ 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 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocacbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh)aminocacbonyl, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, và $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_q-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, và ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, và ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl

mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc doteri;

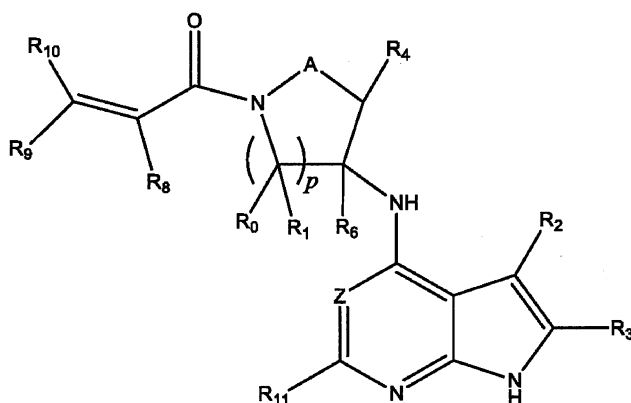
R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

Z là CR_{16} hoặc N, trong đó R_{16} là C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó (a) nếu X có mặt, X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino, CF_3 , C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi n là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và n là 0, trong đó hoặc (i) nguyên tử N liên kế được thế bằng H, hoặc (ii) nguyên tử N này có thể cùng với R_2 và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; và,

n , p , q , r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, - SOR_{12} , - SO_2R_{12} , - $NR_{13}SO_2R_{12}$, - $SO_2NR_{13}R_{14}$, và - $NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $--(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy

mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3-C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1-C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1-C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3-C_6 xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1-C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1-C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

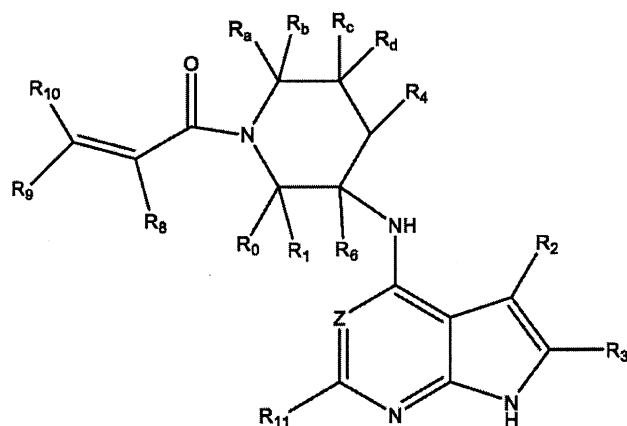
Z là CR_{16} hoặc N, trong đó R_{16} là C_1-C_4 alkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, (C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, hoặc (C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và C_3-C_6 xycloalkyl;

R_{11} là hydro hoặc doteri;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; và,

p , q , và r độc lập là 0, 1 hoặc 2.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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)dị vòng, 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, dơteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

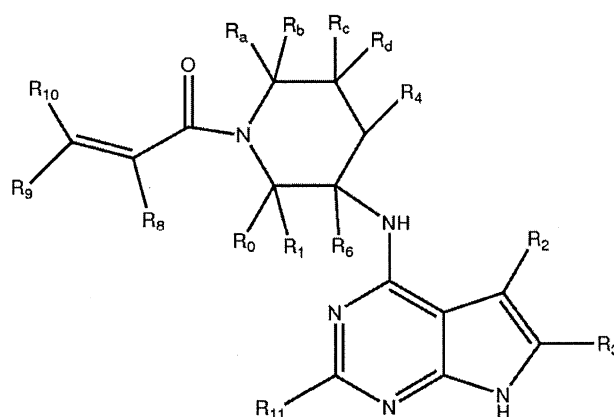
Z là CR_{16} hoặc N, trong đó R_{16} là C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng

hoặc mạch nhánh) dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_{11} là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, alkylaryl, và (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocacbonyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, và $-\text{NR}_{13}\text{SO}_2\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế

bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

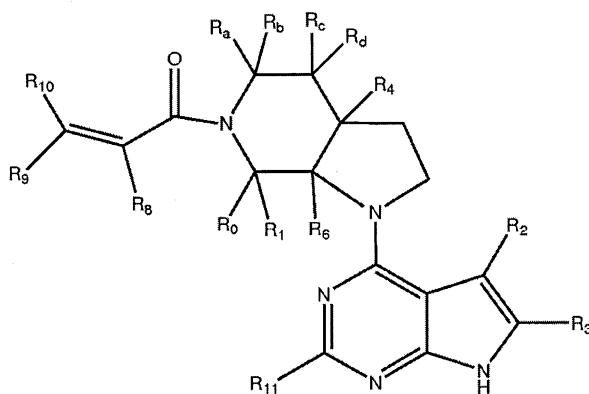
R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, và ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, và ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, - SOR_{12} , - SO_2R_{12} , - $NR_{13}SO_2R_{12}$, - $SO_2NR_{13}R_{14}$, và - $NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

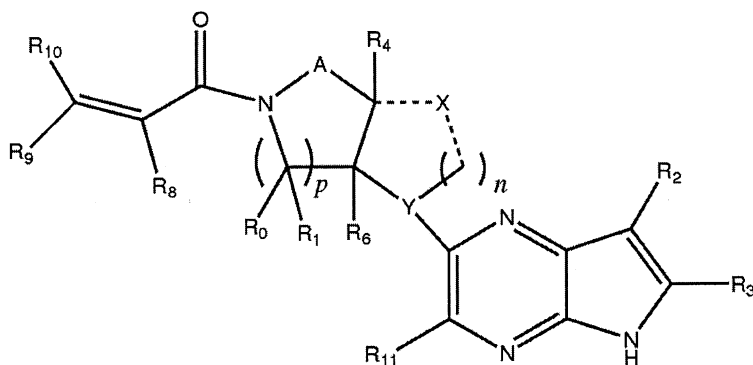
R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc deuteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $-(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r-$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy

mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfluoroalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfluoroalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl

mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N; và,

R_{11} là hydro hoặc doteri;

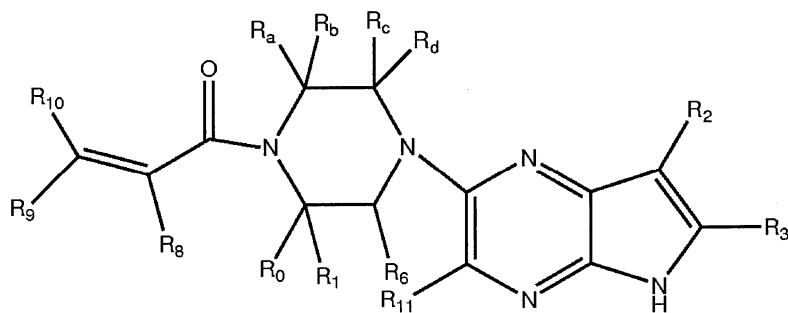
Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, n là 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc $-(CR_eR_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, C_1 - C_4 alkoxy, amino, CF_3 , C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi n là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(CH_2)_n-$ không có mặt, và khi X là $-(CR_eR_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và n là 0, trong đó khi Y là N, (i) nguyên tử N này được thế bằng H, hoặc (ii) nguyên tử N này có thể cùng với R_2 và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl; và,

n , p , q , r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, $-SOR_{12}$, $-SO_2R_{12}$, $-NR_{13}SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{13}R_{14}$, và $-NR_{13}SO_2NR_{14}R_{15}$; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

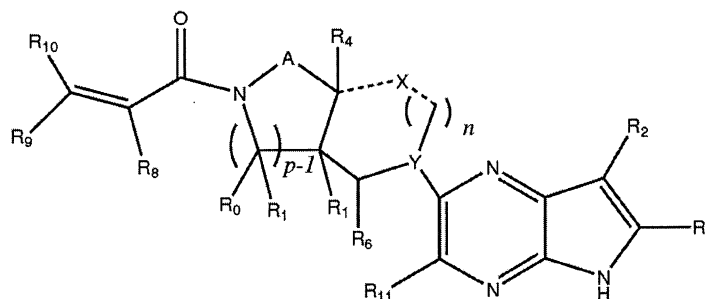
R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

R_0 , R_1 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocacbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N;

R_{11} là hydro hoặc doteri; và,

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, alkylaryl, và (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối hoặc solvat được dung của nó, hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và trong đó:

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (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 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, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonylamino, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, -SOR₁₂, -SO₂R₁₂, -NR₁₃SO₂R₁₂, -SO₂NR₁₃R₁₄, và -NR₁₃SO₂NR₁₄R₁₅; trong đó alkyl, aryl và heteroaryl đã nêu độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, xyano, alkylamino, dialkylamino, CF₃, aminocacbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocacbonyl, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, doteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, và xyano;

A là $--(CR_aR_b)_q-(CR_cR_d)_r--$, trong đó R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_a , R_b , R_c và R_d độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, alkylaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_0 , R_1 , R_4 , R_6 , R_8 , R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_6 - C_{10} aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, halogen, xyano, hydroxyl, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, amino, carboxy, aminocarbonyl, (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, và (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm

halo, hydroxy, metoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, CF_3 , và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; trong đó, theo cách khác, R_0 hoặc R_1 , và/hoặc R_6 , lần lượt cùng với R_4 , R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_4 , lần lượt cùng với R_a , R_b , R_c hoặc R_d , có thể độc lập tạo liên kết hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng; và/hoặc, theo cách khác, R_8 và R_9 có thể cùng nhau tạo ra vòng 3 đến 6 cạnh tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử O và N; và,

R_{11} là hydro hoặc doteri;

Y là O hoặc N, trong đó khi Y là O, n là 0;

R_{12} , R_{13} , R_{14} và R_{15} độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, alkylaryl, và (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

X và các liên kết nét đứt với nó có thể có mặt hoặc không có mặt, trong đó, (a) nếu X có mặt, Y là N, và X là O hoặc $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, doteri, halo, hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, amino, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, bao gồm các vòng 5 và/hoặc 6 cạnh, (aryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (dị vòng) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và các liên kết nét đứt này có mặt và là các liên kết đơn, trong đó khi n là 0, và X là O, O này được liên kết với H, và liên kết nét đứt giữa X và $-(\text{CH}_2)_n-$ không có mặt, và trong đó X là $-(\text{CR}_e\text{R}_f)_s-$, và X được liên kết trực tiếp với Y; và (b) nếu X không có mặt, các liên kết nét đứt này không có mặt và n là 0, trong đó khi Y là N, (i) nguyên tử N này được thế bằng H, hoặc (ii) nguyên tử N này có thể cùng với R_2 và các nguyên tử nằm giữa chúng tạo thành vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl; và,

n , p , q , r và s độc lập là 0, 1 hoặc 2.

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

2-(1-acryloylpiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

N-isopropyl-2-(3-(N-metylacrylamido)azetidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-(1-acryloylpyrrolidin-3-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((1R,3R)-3-acrylamidoxyclobutylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

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

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxypiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

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

1-((3R,5S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-floppiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,4S)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3S,4R)-3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-floppiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-ethylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

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

1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)prop-2-en-1-on;

(R)-1-(3-(3-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((1R,2R,5R)-2-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((2R,5R)-5-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,5R)-3-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-1-(3-(5-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((2S,5R)-5-(5-(2-metoxetyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,5S)-3-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-5-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 1-((3R,4S)-3-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-1-(3-(5-etyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-1-(3-(5-flo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;
 (R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril; và,
 (3R,5R)-5-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-acryloylpiperidin-3-carbonitril;
 hoặc muối được dụng của nó.

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

2-(1-acryloylpiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

N-isopropyl-2-(3-(N-metylacrylamido)azetidin-1-yl)-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

2-((3R,4R)-1-acryloyl-3-hydroxypiperidin-4-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-(1-acryloylpyrolidin-3-ylamino)-N-isopropyl-5H-pyrol[2,3-b]pyrazin-7-carboxamit;

(S)-2-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methylamino)-N-isopropyl-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid;

1-((3aS,7aS)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-6(2H,7H,7aH)-yl)prop-2-en-1-on;

1-((1R,2R,5R)-2-((7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)prop-2-en-1-on;

1-((3R,4S)-3-((7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on;

1-((2S,5R)-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on; và,

(R)-4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril;

hoặc muối được dùng của nó.

13. Dược phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dùng của nó, và chất mang được dùng.

14. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm cơ, viêm mạch, pemphigut, bong nước dạng pemphigut, bệnh viêm ruột bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng, bệnh Celiac, viêm niêm mạc trực tràng, viêm dạ dày ruột ưa eosin, hoặc bệnh tăng sinh dưỡng bào, bệnh Alzheimer, luput, viêm thận, luput ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, viêm da eczema, bệnh ngứa hoặc các tình trạng ngứa khác, bệnh bạch biến, bệnh rụng tóc, rối loạn tuyến giáp tự miễn, đa xơ cứng, rối loạn trầm cảm chính, dị ứng, hen, bệnh Sjogren, hội chứng Reiter, viêm đa cơ-viêm da cơ, xơ cứng toàn thân, viêm đa động mạch nút, hội chứng khô mắt, viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu do tán huyết tự miễn, viêm teo dạ dày tự miễn do thiếu máu ác tính, viêm não tủy tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, giảm tiểu cầu tự miễn, viêm mắt đồng cảm, bệnh nhược cơ, bệnh Graves, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan xâm lấn mạn tính, bệnh cầu thận màng, thải loại mảnh ghép cơ quan, bệnh ghép chống chủ, thải loại mảnh ghép tế bào và cơ quan như tủy xương, sụn, giác mạc, tim, đĩa đệm, tiểu đảo, thận, chi, gan, phổi, cơ, nguyên bào cơ, dây thần kinh, tuyến tụy, da, ruột non, hoặc khí quản, hoặc ghép dị loại, bao gồm hội chứng Cogan, viêm cột sống dính khớp,

bệnh u hạt Wegener, tự miễn bệnh rụng tóc, bệnh tiểu đường typ I hoặc bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi thiếu niên, và các biến chứng bệnh tiểu đường, hoặc viêm tuyến giáp, rối loạn tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh đường hô hấp cấp, chứng suy mòn, ung thư, bao gồm ung thư ống tiêu hóa/dạ dày ruột, ung thư kết tràng, ung thư gan, ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và carxinom tế bào vảy, ung thư vú và tuyến vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành giống tế bào B hoạt hóa, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, u hắc tố bao gồm u hắc tố ở miệng và di căn, sarcom Kaposi, sốc nhiễm khuẩn, loạn năng tim phổi, bệnh bạch cầu tủy cấp, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tế bào T, đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh thận tiểu đường tăng sinh, hoặc các rối loạn có liên quan đến tạo mạch bao gồm các khối u rắn, ung thư tuyến tụy, u não, u thần kinh đệm bao gồm u tế bào hình sao, u thần kinh đệm ít nhánh, và u nguyên bào thần kinh đệm, chấn thương hệ thần kinh trung ương (CNS) cấp bao gồm chấn thương não, viêm não, đột quy, và chấn thương tủy sống, động kinh, co giật, viêm thần kinh mạn tính có liên quan đến thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Huntington, thiếu máu não, bệnh lú lẫn tiền đình thái dương, và các rối loạn tâm thần kinh bao gồm tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm kháng điều trị, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, lo âu, và bệnh não do tự kháng thể, các bệnh về mắt, các rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm các bệnh tự miễn ở mắt, viêm kết giác mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào bao gồm viêm màng bồ đào có liên quan đến bệnh Behcet và viêm màng bồ đào do thủy tinh thể, viêm giác mạc, viêm giác mạc do herpes, viêm giác mạc thể nón, loạn dưỡng nội mô giác mạc, sẹo đục giác mạc, premphigut nhãn cầu, loét Mooren, viêm củng mạc, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, viêm kết giác mạc khô (khô mắt), mụn rộp giác mạc, viêm móng mắt thể mi, bệnh sarcoid, bệnh mắt do nội tiết, viêm mắt đồng cảm, viêm kết mạc dị ứng, và tân sinh mạch nhãn cầu.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-((2S,5R)-5-(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, hoặc muối được dùng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó hợp chất này là:

