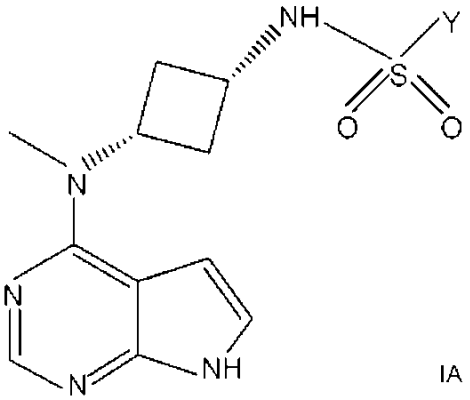
ÖZET

JANUS İLE ALAKALI KİNAZLARIN (JAK) İNHİBİTÖRLERİ OLARAK BİR VEYA DAHA FAZLA İLAVE AJAN İLE PİROLO [2,3-D]PİRİMİDİN TÜREVLERİNİN KOMBİNASYONU

Pirolo[2,3-d]pirimidin türevleri, bunların Janus Kinazı (JAK) inhibitörleri olarak kullanılması ve bunları ihtiva eden farmasötik kompozisyonlar burada tarif edilir.

İSTEMLER

1. Aşağıdaki yapıya sahip Formül IA'ya ait bir bileşik:



IA

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu olup, burada

Y, -A-R^5'tir, buradaki A, bir bağ, --$(CH_2)_k$-- veya --$(CD_2)_k$ --'dir ve R^5, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya --$NR_{a'}R_{b'}$'dir veya birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş monosiklik veya bisiklik bir halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, -OR_e, --NR_eR_f, --$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir, burada (a) $R_{a'}$ ve $R_{b'}$ birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril,

heteroaril veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroarildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla R_c' ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) R_a' ve R_b' birlikte --($CR_c'R_d'$)$_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c' ve R_d' birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$, --OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir;

j, 2, 3, 4 veya 5'tir;

k, 1, 2; 3 veya 4'tür; ve

p, 0, 1 veya 2'dir;

bir memeli immün sistemini modüle eden veya anti-enflamatuar olan bir veya daha fazla ilave ajan ile kombinasyon halinde farmasötik açıdan kabul edilebilir formdadır.

2. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, A'nın bir bağ olduğu ve R^5'in bir C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil veya aril olduğu bir bileşiktir.

3. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, A'nın bir bağ

veya --$(CH_2)_k$—olduğu ve R^5'in C_3-C_6 sikloalkil olduğu bir bileşiktir, burada adı geçen C_3-C_6 sikloalkil ayrıca halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil ve CN'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir, buradaki k, 1, 2 veya 3'tür.

4. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, A'nın bir bağ veya --$(CH_2)_k$—olduğu ve R^5'in birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş bir monosiklik veya bisiklik halka yapısı olduğu bir bileşiktir, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --$NR_{a'}R_{b'}$, --OR_e, --$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; buradaki k, 1, 2 veya 3'tür.

5. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilir:

4-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}piridin-2-sülfonamid;

2,2,2-trifloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-etansülfonamid;

2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-

il)amino]siklobutil}-propan-1-sülfonamid;
N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}propan-1-sülfonamid;
1-siklopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-metansülfonamid;
1-siklopropi)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-azetidin-3-sülfonamid;
3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-azetidin-1-sülfonamid;
(1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan- 3-
sülfonamid;
(3R)-3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-pirolidin-1-sülfonamid;
(3S)-3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-pirolidin-1-sülfonamid;
N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-1-(oksetan-3-il)metan-sülfonamid;
1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metan-sülfonamid;
cis-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-
4-il)amino]-siklobutil}siklobutan-sülfonamid;
(1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid;
(1R,5R)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid;
3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-
il)amino]siklobutil}siklobutan-sülfonamid;

1-[3-(siyanometil)oksetan-3-il]-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-metansülfonamid;
cis-3-(siyanometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutansülfonamid;
trans-3-(siyanometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid;
N-(2-siyanoetil)-N-metil-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}sülfürik diamid;
3-(2-hidroksipropan-2-il)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzen-sülfonamid;
N-(siklopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}sülfürik diamid;
N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-sülfonamid;
2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-2,6-dihidropirolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sülfonamid; ve
2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1,3-tiyazol-5-sülfonamid; veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu.

6. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1,3-tiyazol-5-sülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

7. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-

propan-1-sülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

8. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, trans-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

9. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, 1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

10. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1-(oksetan-3-il)metansülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

11. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, (3R)-1-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]pirolidin-3-karbonitril veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

12. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, 3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

13. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada formül IA'ya ait bileşik, (1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzudur.

14. İstem 1'e ait kombinasyon olup, burada bir veya daha fazla ilave terapötik ajan, siklosporin A, rapamisin, takrolimus, leflunomid, deoksispergualin, mikofenolat, azatiyoprin, daklizumab, OKT3, AtGam, aspirin, asetaminofen, ibuprofen, naproksen, piroksikam ve anti-enflamatuar steroidler arasından seçilir.

15. İstem 1 ila 14'ten herhangi birine ait kombinasyon olup, burada formül IA veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ve bir veya daha fazla ilave ajan, aynı veya ayrı dozaj formlarının bir parçası olarak, aynı veya farklı uygulama yollarıyla ve aynı veya farklı uygulama programları ile uygulanır.

25109

TARİFNAME

JANUS İLE ALAKALI KİNAZLARIN (JAK) İNHİBİTORLERİ OLARAK BİR VEYA DAHA FAZLA İLAVE AJAN İLE PİROLO [2,3-D]PİRİMİDİN TUREVLERİNİN KOMBİNASYONU

BULUŞUN SAHASI

Mevcut buluş, farmasötik açıdan aktif pirolo[2,3-d]pirimidin bileşikleri ve analogları sunar. Bu bileşikler, Janus Kinazının (JAK) inhibe edilmesi için faydalıdır. Bu buluş ayrıca bu bileşiklerin yapılmasına yönelik yöntemler içeren kompozisyonlar ve JAK'nin aracılık ettiği durumların tedavisine ve önlenmesine yönelik yöntemler ile ilgilidir.

BULUŞUN GEÇMİŞİ

Protein kinazları, proteinler içindeki spesifik tortuların fosforilasyonunu katalize eden, yaygın şekilde tirosin ve serin/treonin kinazları olarak sınıflandırılan enzim familyalarıdır. Büyüme faktörlerinin veya sitokinlerin mutasyonu, aşırı ekspresyonu veya uygunsuz regülasyonu, disregülasyonu veya de-regülasyonu ve ayrıca aşırı veya eksik üretiminden kaynaklanan uygunsuz kinaz aktivitesi, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte kanser, kardiyovasküler hastalıklar, alerjiler, astım ve diğer solunum hastalıkları, otoimmün hastalıklar, enflamatuar hastalıklar, kemik hastalıkları, metabolik bozukluklar ve nörolojik ve nörodejeneratif bozukluklar, örneğin Alzheimer hastalığı

gibi birçok hastalıkta implikedir. Uygunsuz kinaz aktivitesi, yukarıda adı geçen ve ilgili hastalıklarda implike edilen, hücre büyümesi, hücre farklılaşması, hayatta kalması, apoptozu, mitojenezi, hücre döngüsü kontrolü ve hücre mobilitesi ile alakalı çeşitli biyolojik hücresel tepkileri tetikler.

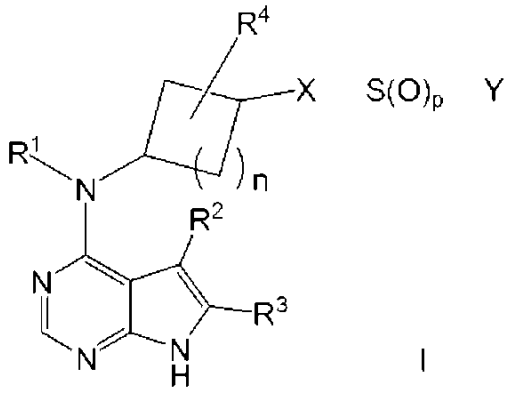
Bu nedenle protein kinazları, terapötik müdahale hedefleri şeklinde önemli bir enzim sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle hücresel protein tirosin kinazlarının JAK familyası (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2), sitokin sinyallemesinde merkezi bir rol oynar (Kisseleva ve arkadaşları, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka ve arkadaşları. Genome Biology 2004, 5, 253)). Reseptörlerine bağlanmaları üzerine sitokinler, JAK'yi aktifleştirir; bunlar daha sonra sitokin reseptörünü fosforile eder ve böylelikle sinyalleme molekülleri için, bilhassa sonuçta gen ekspresyonuna yol açan transkripsiyon sinyal transdüktörü ve aktifleştiricisi (STAT) familyasının üyeleri için kenetlenme sahaları yaratır. Sayısız sitokinin JAK familyasını aktifleştirdiği bilinmektedir. Bu sitokinler arasında IFN familyası (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), gp130 familyası (IL- 6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23), gamma C familyası (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), IL-3 familyası (IL-3, IL-5, GM-CSF), tek zincirli familyası (EPO, GH, PRL, TPO), reseptör tirosin kinazları (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) ve G-protein ile birleşmiş reseptörler (AT1) bulunur.

Spesifik JAK enzimlerini ve özellikle JAK2'ye karşılık JAK1'i etkili ve seçici şekilde inhibe eden yeni bileşiklere hala ihtiyaç vardır. JAK1; JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2'den oluşan protein kinazları Janus familyasının bir üyesidir. JAK1, tüm dokularda çeşitli

düzeylerde eksprese edilir. Birçok sitokin reseptörü, aşağıdaki kombinasyonlarda JAK kinazları çiftleri aracılığıyla sinyal verir: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 veya JAK2/JAK2. Bu bağlamda JAK1, en yaygın çiftleşen JAK kinazıdır ve γ ortak (IL-2Rγ) sitokin reseptörleri, IL-6 reseptör familyası, Tip I, II ve III reseptör familyaları ve IL-10 reseptör familyası tarafından sinyalleme için gereklidir. Hayvan çalışmaları, JAK1'in immün sistem gelişimi, fonksiyonu ve homeostazı için gerekli olduğunu gösterdi. JAK1 kinaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla immün aktivitesinin modülasyonu, çeşitli immün bozukluklarının tedavisinde faydalı olabilirken (Murray, P.J.J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T. ve arkadaşları, Gene, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J. ve arkadaşları, Cell, 109, (suppl.) S121-S131 (2002)) JAK2'ye bağımlı eritropoietin (EPO) ve trombopoietin (TPO) sinyallemesi engellenir (Neubauer H. ve arkadaşları, Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E. ve arkadaşları, Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

BULUŞUN ÖZETİ

Mevcut buluş, aşağıdaki yapıya sahip, formül I'e ait bir bileşik:



I

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar, burada R^1, hidrojen veya C_1-C_4 alkildir, burada adı geçen alkil ayrıca halo,

hidroksi, metoksi, amino, CF_3 ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; R^2 ve R^3'ün her biri birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli perfloroalkil, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkoksi, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli perfloroalkoksi, halojen, siyano, hidroksil, amino, karboksi, aminokarbonil, aril, heteroaril, (aril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heteroaril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heterosiklik)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heterosiklik, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkoksil)karbonil, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)amino-karbonilamino veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aminokarbonildir; R^4, hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli perfloroalkil, aril ve alkilaril arasından seçilir; X, --NH ve --CR_aR_b-- arasından seçilir, burada (a) R_a ve R_b birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (aril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, (heteroaril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heterosiklik)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkildir veya (b) R_a ve R_b birlikte --$(CR_cR_d)_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c ve R_d birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, CF_3, hidroksil, $CONH_2$ veya SO_2CH_3'tür; Y, -A-R^5'tir, buradaki A, bir bağ, --$(CH_2)_k$ -- veya --$(CD_2)_k$- -'dir ve R^5, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya --

$NR_{a'}Rh_{b'}$'dir veya birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş monosiklik veya bisiklik bir halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --OR_c, --NR_cR_f, --$S(O)_pR_c$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada (a) R ve $R_{b'}$, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroarildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla $R_{c'}$ ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) $R_{a'}$ ve $R_{b'}$ birlikte --$(CR_{c'}R_{d'})_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c ve $R_{d'}$ birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$, --OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; j, 2, 3, 4 veya 5'tir; k, 1, 2; 3 veya 4'tür; p, 0, 1 veya 2'dir; ve n, 1 veya 2'dir.

Başka yönlerde ayrıca şunlar açıklanır:

farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı ve formül I'e ait bir bileşik içeren farmasötik kompozisyonlar; miyosit, vaskülit, pemfigus, Crohn hastalığı, lupus, nefrit, psöryazi, multipl skleroz, majör depresyon bozukluğu, alerji, astım, Sjogren hastalığı, göz kuruluğu sendromu, transplant reddi, kanser, enflamatuar bağırsak hastalığı, septik şok, kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu, akut respiratuar hastalık veya kaşeksi dahil durumların veya bozuklukların, ihtiyaç duyan bir süjeye terapötik açıdan etkili miktarda formül I'e ait bir bileşiğin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun uygulanması suretiyle tedavi edilmesine yönelik yöntemler;

atopik dermatit, egzama, psöryazi, skleroderma, lupus, pruritus, diğer pruritik durumlar, memelide alerjik reaksiyonlar örneğin alerjik dermatit, at alerjik hastalıkları örneğin atlarda ısırılma hiper-duyarlılığı, yaz egzaması, tatlı kaşıntı, öğürme, enflamatuar solunum yolu hastalığı, tekrarlayan solunum yolu tıkanıklığı, solunum yolu hiper-tepkiselliği ve kronik obstrüksiyon pulmoner hastalık dahil durumların veya bozuklukların, ihtiyaç duyan bir memeliye, terapötik açıdan etkili miktarda formül I'e ait bir bileşiğin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun uygulanması suretiyle tedavi edilmesine yönelik yöntemler; ve

mevcut buluşa ait bileşiklerin hazırlanması yöntemleri. Mevcut buluş, sadece örnek olarak verilmiş aşağıdaki tarifnameden daha iyi anlaşılacaktır. Mevcut buluş, pirolo[2,3- d]pirimidin türevleri sınıfına yöneliktir. Özellikle mevcut buluş, JAK ve özellikle JAK1 inhibitörleri olarak faydalı pirolo[2,3-d]pirimidin bileşiklerine yöneliktir. Mevcut buluş bu şekilde

sınırlı olmamakla birlikte buluşun çeşitli yönleri, aşağıdaki tartışma ve örnekler yoluyla takdir edilecektir.

Tek başına veya kombinasyon halinde "alkil" terimi, lineer veya dallı olabilen C_nH_{2n+1} formülünün bir asiklik, doymuş hidrokarbon grubu anlamına gelir. Bu grupların örnekleri arasında metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, izo-amil ve heksil bulunur. Aksi belirtilmedikçe bir alkil grubu, 1 ila 6 karbon atomu içerir. Alkilin ve başka çeşitli hidrokarbon ihtiva eden yarımların karbon atomu içeriği, yarım içindeki alt ve üst karbon atomu sayısına işaret eden bir ön ek ile gösterilir, yani C_i-C_j ön eki, "i" tamsayısı ila "j" tamsayısı kadar (bunlar dahil) karbon atomluk bir yarımı gösterir. Bu nedenle örneğin C_1-C_6alkil, bunlar dahil olmak üzere bir ila altı karbon atomundan oluşan bir alkil grubuna karşılık gelir.

Burada kullanıldığı gibi "hidroksi" terimi, bir OH radikali anlamına gelir. "Heterosiklik" terimi, bir halka nitrojen atomu (heterosikle, bir karbon atomuna eklendiğinde) veya bir halka karbon atomu (tüm durumlarda) aracılığıyla bağlanabilen, doymuş veya kısmen doymuş (yani aromatik olmayan) bir heterosikleye karşılık gelir. Aynı şekilde ikame edildiğinde ikame edici, bir halka nitrojen atomu (ikame edici, bir karbon atomu aracılığıyla birleştirilmişse) veya bir halka karbon atomu (tüm durumlarda) üzerinde bulunabilir. Spesifik örnekler arasında oksiranil, aziridinil, oksetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, pirolidinil, tetrahidropiranil, piperidinil, 1,4-dioksanil, morfolinil, piperazinil, azepanil, oksepanil, oksazepanil ve diazepinil bulunur.

"Aril" terimi, bir halka karbon atomu aracılığıyla eklenebilen bir aromatik monosiklik veya bisiklik hidrokarbona karşılık gelir. Aynı şekilde ikame edildiğinde ikame edici, bir halka karbon atomu

üzerinde bulunabilir. Spesifik örnekler arasında fenil, toluil, ksilil, trimetilfenil ve naftil bulunur. Aril ikame edicilerinin örnekleri arasında alkil, hidroksil, halo, nitrile, alkoksi, triflorometil, karboksamido, SO_2Me, benzil ve ikame edilmiş benzil bulunur.

"Heteroaril" terimi, bir halka karbon atomu (tüm durumlarda) veya uygun valansa sahip bir halka nitrojen atomu (heterosikle, bir karbon atomuna eklendiğinde) aracılığıyla eklenebilen, bir aromatik heterosikleye karşılık gelir. Aynı şekilde ikame edildiğinde ikame edici, bir halka karbon atomu (tüm durumlarda) veya uygun valansa sahip bir halka nitrojen atomu (ikame edici, bir karbon atomu aracılığıyla birleştirilmişse) üzerinde bulunabilir. Spesifik örnekler arasında tiyenil, furanil, pirolil, pirazolil, imidazolil, oksazolil, izoksazolil, tiyazolil, izotiyazolil, triazolil, oksadiazolil, tiyadiazolil, tetrazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil ve pirazinil bulunur.

"Sikloalkil" terimi, C_nH_{2n-1} formülüne ait bir monosiklik, doymuş hidrokarbon grubu anlamına gelir. Örnekler arasında siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil ve sikloheptil bulunur. Aksi belirtilmedikçe bir sikloalkil grubu, 3 ila 8 karbon atomu içerir.

"Halo" ve "halojen" terimleri, florid (F), klorid (Cl), bromid (Br) veya iyodide (I) karşılık gelir.

"Memeli" terimi, insanlara, çiftlik hayvanlarına veya evcil hayvanlara karşılık gelir.

"Evcil hayvan" veya "evcil hayvanlar" terimi, petler veya ev hayvanı olarak tutulan hayvanlara karşılık gelir. Evcil hayvanların örnekleri arasında köpekler, kediler ve kemirgenler, örneğin hamstırlar, kobaylar, gerbiller ve benzeri, tavşanlar, gelincikler ve kuşlar bulunur.

"Çiftlik hayvanı" terimi, besin veya yün gibi ürünler yapmak veya güçlerinden faydalanmak için bir tarım tesisinde bakılan veya

yetiştirilen hayvanlara karşılık gelir. Bazı düzeneklerde çiftlik hayvanları, memeliler, örneğin insanlar tarafından tüketilmeye uygundur. Çiftlik hayvanlarının örnekleri arasında sığırlar, keçiler, atlar, domuzlar, kuzular dahil olmak üzere koyunlar ve tavşanlar ve ayrıca kuşlar, örneğin tavuklar, ördekler ve hindiler yer alır.

"Tedavi etme" veya "tedavi" terimi, bir hastalık, bozukluk veya durum ile bağlantılı semptomların iyileştirilmesi veya bu semptomların daha fazla ilerlemesinin veya kötüleşmesinin durdurulması anlamına gelir. Hastalığa ve hastanın durumuna bağlı olarak burada kullanıldığı gibi "tedavi" terimi, küratif, palyatif ve profilaktik tedaviden biri veya daha fazlasını içerebilir. Tedavi ayrıca mevcut buluşa ait farmasötik bir formülasyonun başka terapiler ile kombinasyon halinde uygulanmasını içerebilir.

"Terapötik açıdan etkili" terimi, bir ajanın, tipik olarak alternatif terapiler ile bağlantılı olumsuz yan etkileri önlerken bozukluğu önleyebilmesini veya şiddetinde gelişme sağlayabilmesini gösterir. "Terapötik açıdan etkili" ifadesi, "tedavi, önleme veya iyileştirme için etkili" ifadesine denk olarak anlaşılacaktır ve her ikisi de tipik olarak alternatif terapilerle bağlantılı olumsuz yan etkileri önlerken kombinasyon terapisinde kullanılmaya yönelik her ajanın, kanser, kardiyovasküler hastalık veya ağrı ve enflamasyon şiddetinde ve her ajanın kendi başına tedavisine göre insidans sıklığında bir gelişme sağlama amacına ulaşacak miktarını belirtme amaçlıdır.

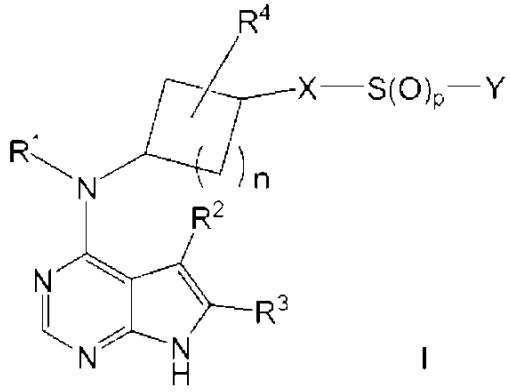
"Farmasötik açıdan kabul edilebilir", memelilerde, evcil hayvanlarda veya çiftlik hayvanlarında kullanıma uygun anlamına gelir.

İkame ediciler, bir gruptan "birbirlerinden bağımsız olarak seçilen" şeklinde tarif edilirse her ikame edici, diğerinden bağımsız olarak seçilir. Bu nedenle her ikame edici, diğer ikame edici(ler)den farklı

veya bunlarla aynı olabilir.

BULUŞUN DETAYLI TARİFİ

Mevcut buluş, JAK1'in disregülasyonu ile bağlantılı hastalıkların ve durumların tedavisi için faydalı, kombinasyon halinde farmasötik açıdan kabul edilebilir bir formda seçici JAK1 modülatörleri olan yeni bileşikler ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca bu JAK1 modülatörlerini içeren farmasötik kompozisyonlar sunar ve bu hastalıkları ve/veya bozuklukları tedavi etme yöntemlerine karşılık gelir. Buna göre mevcut buluş, aşağıdaki yapıya sahip, formül I'e ait bir bileşik:

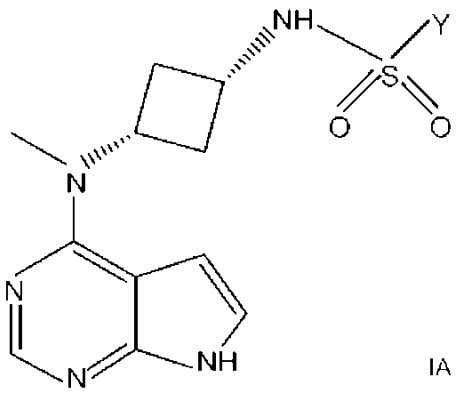


I

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar, burada R^1, hidrojen veya C_1-C_4 alkildir, burada adı geçen alkil ayrıca halo, hidroksi, metoksi, amino, CF_3 ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; R^2 ve R^3'ün her biri birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli perfloroalkil, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkoksi, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli perfloroalkoksi, halojen, siyano, hidroksil, amino, karboksi, aminokarbonil, aril, heteroaril, (aril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heteroaril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heterosiklik)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil,

(C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heterosiklik, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkoksil)karbonil, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)amino-karbonilamino veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aminokarbonildir; R^4, hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli perfloroalkil, aril ve alkilaril arasından seçilir; X, --NH ve --CR_aR_b-- arasından seçilir, burada (a) R_a ve R_b birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (aril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, (heteroaril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heterosiklik)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkildir veya (b) R_a ve R_b birlikte --(CR_cR_d)-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c ve R_d birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, CF_3, hidroksil, $CONH_2$ veya SO_2CH_3'tür; Y, -A-R^5'tir, buradaki A, bir bağ, --$(CH_2)_k$-- veya --$(CD_2)_k$--'dir ve R^5, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya --$NR_{a'}R_{b'}$'dir veya birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş monosiklik veya bisiklik bir halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --OR_e, --NR_eR_f, --$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN,

hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada (a) R_a, ve R_b, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroarildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla R_c, ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) R_a, ve R_b, birlikte --(CR_cR_d)$_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c, ve R_d, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$, --OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; j, 2, 3, 4 veya 5'tir; k, 1, 2; 3 veya 4'tür; p, 0, 1 veya 2'dir; ve n, 1 veya 2'dir. Buluş, aşağıdaki yapıya sahip, formül IA'ya ait bir bileşik:



IA

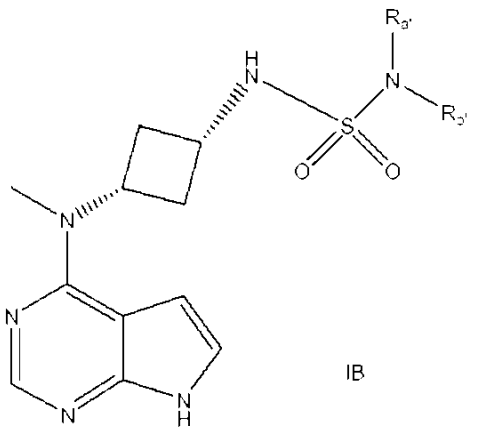
veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu sunar, buradaki Y, -A-R^5'tir, buradaki A, bir bağ, --(CH_2)$_k$-- veya --(CD_2)$_k$--

'dir ve R^5, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya --NR_aR_b'dir veya birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş monosiklik veya bisiklik bir halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --OR_e --NR_eR_f, -- $S(O)_pR_e$, ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir, burada (a) R_a, ve R_b, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroarildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla R_c, ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) R_a, ve R_b, birlikte --$(CR_cR_d)_j$--içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c, ve R_d, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$, --OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_1-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; j, 2, 3, 4 veya 5'tir; k, 1, 2; 3 veya 4'tür; ve p, 0, 1 veya 2'dir; bir memeli immün sistemini

modüle eden veya anti-enflamatuar olan bir veya daha fazla ilave ajan ile kombinasyon halinde farmasötik açıdan kabul edilebilir formdadır.

Bir düzenekte buluş, formül IA'ya ait bir bileşik ile bir kombinasyon sunar, buradaki A, bir bağdır ve R^5, bir C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil veya arildir. Bir başka düzenekte buluş, formül IA'ya ait bir bileşik sunar, buradaki A, bir bağ veya --$(CH_2)_k$--'dir ve R^5, C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen C_3-C_6 sikloalkil ayrıca halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil ve CN'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir, buradaki k, 1, 2 veya 3'tür. Yine bir başka düzenekte buluş, formül IA'ya ait bir bileşik sunar, buradaki A, bir bağ veya --$(CH_2)_k$--'dir ve R^5, birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş bir monosiklik veya bisiklik halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --NR_aR_b, --OR_e,-$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; buradaki k, 1, 2 veya 3'tür.

Bir başka düzenekte buluş, aşağıdaki yapıya sahip, formül IB'ye ait bir bileşik:

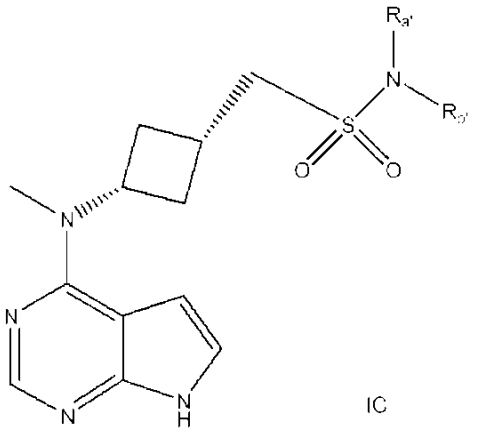


IB

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyon sunar, burada (a) R_a, ve R_b, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroarildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla R_c, ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) R_a, ve R_b, birlikte --(CR_cR_d,)$_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c, ve R_d, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$,-OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; veya (c) R_a, ve R_b, birlikte, birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş bir monosiklik veya bisiklik halka yapısı oluşturur, burada adı geçen monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo,

C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --$NR_{a'}R_{b'}$, --OR_e, --$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; j, 2, 3, 4 veya 5'tir; ve p, 0, 1 veya 2'dir.

Başka bir düzenekte buluş, aşağıdaki yapıya sahip, formül IC'ye ait bir bileşik:

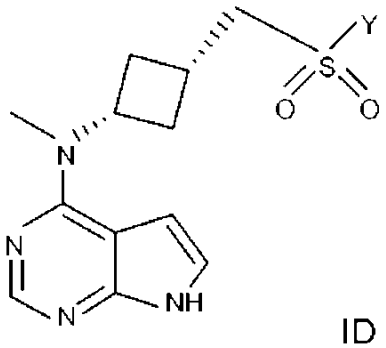


IC

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyon sunar, burada (a) $R_{a'}$ ve $R_{b'}$ birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril veya (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroarildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla $R_{c'}$ ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) $R_{a'}$ ve $R_{b'}$ birlikte --$(CR_{c'}R_{d'})_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki $R_{c'}$ ve $R_{d'}$ birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$, -OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$,'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha

fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; veya (c) $R_{a'}$ ve $R_{b'}$ birlikte, birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş bir monosiklik veya bisiklik halka yapısı oluşturur, burada adı geçen monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --$NR_{a'}R_{b'}$, --OR_e, --$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; j, 2, 3, 4 veya 5'tir; ve p, 0, 1 veya 2'dir.

Bir başka düzenekte buluş, aşağıdaki yapıya sahip, formül ID'ye ait bir bileşik:



ID

veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu ile bir kombinasyon sunar, burada

Y, -AR^5'tir, buradaki A, bir bağ, --$(CH_2)_k$--'dir ve R^5, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, arildir veya birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş monosiklik veya bisiklik bir halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --$NR_{a'}R_{b'}$, --OR_e, --

$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, $CONH_2$ ve SO_2CH_3'ten oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir, burada (a) R_a, ve R_b, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril, (aril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, (heteroaril)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, (heterosiklik)C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, bir veya daha fazla R_c, ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir veya (b) R_a, ve R_b, birlikte --(CR_cR_d)$_j$-- içeren bir zincir oluşturur, buradaki R_c, ve R_d, birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, aril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)aril, heteroaril, (C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil)heteroaril, halo, CN, hidroksil, CF_3, $CONH_2$, --OR_e, --NR_eR_f veya --$S(O)_pR_e$,'dir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; j, 2, 3, 4 veya 5'tir; k, 1, 2 veya 3'tür; ve p, 0, 1 veya 2'dir. Bir düzenekte buluş, formül ID'ye ait bileşik sunar, buradaki R^5, bir C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir.

Bir başka düzenekte buluş, formül ID'ye ait bir bileşik ile bir kombinasyon sunar, buradaki A, bir bağ veya --$(CH_2)_k$--'dir ve R^5, birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir ila üç heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom

ihtiva eden, doymamış, doymuş veya kısmen doymuş bir monosiklik veya bisiklik halka yapısıdır, burada adı geçen alkil, C_3-C_6 sikloalkil, aril veya monosiklik veya bisiklik halka yapısı ayrıca döteryum, halo, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil, CN, hidroksil, CF_3, --NR_aR_b, --OR_e, -$S(O)_pR_e$ ve C_3-C_6 sikloalkilden oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilir; buradaki R_e ve R_f birbirlerinden bağımsız olarak hidrojen, döteryum, C_1-C_6 lineer veya dallı zincirli alkil veya C_3-C_6 sikloalkildir, burada adı geçen alkil ve sikloalkil, halo, CN, hidroksil, CF_3 ve $CONH_2$'den oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla ikame edici ile isteğe bağlı olarak ikame edilebilir; k, 1, 2 veya 3'tür; ve p, 0, 1 veya 2'dir. Bir başka düzenekte buluş, formül I'e ait bir bileşik ile bir kombinasyon sunar, buradaki R^5 birbirlerinden bağımsız olarak oksijen, nitrojen ve sülfürden oluşan gruptan seçilen bir veya iki heteroatoma sahip toplam beş ila on bir atom ihtiva eden doymamış bir halka yapısıdır. Diğer düzeneklerde buluş, formül I'e ait bileşik sunar, buradaki R^5, furil, tiyofuril, pirolil, pirazolil, oksazolil, azetidinil, piperidinil veya tiyazolil olup isteğe bağlı olarak bir veya iki metil ile ikame edilmiştir.

Bir başka düzenekte buluş, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bileşik ile bir kombinasyon sunar:

4-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}piridin-2-sülfonamid;

2,2,2-trifloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-etansülfonamid;

2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-propan-1-sülfonamid;

N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}propan-1-sülfonamid;

1-siklopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-metansülfonamid;

N-{cis-3-[(butilsulfonil)metl]siklobutil}-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin;

1-siklopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-azetidin-3-sülfonamid;

3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-azetidin-1-sülfonamid; (1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan-3- sülfonamid;

(3R)-3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-pirolidin-1-sülfonamid;

(3S)-3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-pirolidin-1-sülfonamid;

1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metan-sülfonamid;

trans-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}siklo-butansülfonamid;

cis-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}siklobutan-sülfonamid;

(1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3- sülfonamid;

(1R,5R)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid;

3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutan-sülfonamid;

cis-3-(siyanometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutansülfonamid;

trans-3-(siyanometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid;

N-(2-siyanoetil)-N-metil-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}sülfürik diamid;

3-(2-hidroksipropan-2-il)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}benzen-sülfonamid;

N-(siklopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}sülfürik diamid;

N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-sülfonamid;

2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-2,6-dihidropirolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sülfonamid;

2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1,3-tiyazol-5-sülfonamid; veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu.

Bir başka düzenekte buluş, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bileşik sunar:

1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklo-butil}metansülfonamid;

trans-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirob[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}siklo-butansülfonamid;

N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}propan-1-sülfonamid;

3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirob[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutan-sülfonamid;

ve veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu.

Diğer düzeneklerde buluş, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir

bileşik ile bir kombinasyon sunar:
(3R)-3-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}pirolidin-1-sülfonamid;
(1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan-3-sülfonamid;
(1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3- sülfonamid;
N-(2-siyanoetil)-N-metil-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}sülfürik diamid; ve,
2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-2,6-dihidropirolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sülfonamid; veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu.
Özellikle tercih edilen düzenekler, 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1,3-tiyazol-5-sülfonamid, N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-propan-1-sülfonamid; N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1-oksetan-3-ilmetansülfonamid; 1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-metansülfonamid; 3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid; trans-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutansülfonamid; (1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid; ve (3S)-1-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]pirolidin-3-karbonitril veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu içerir.

Mevcut buluş ayrıca formül ı, IA, IB, IC veya ID'ye ait bir bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunu ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı içeren farmasötik veya veterinerlik amaçlı bir kompozisyon sunar.

Ayrıca bir süjede JAK'nin ve özellikle JAK1'in disregülasyonu ile bağlantılı bir bozukluğun veya durumun tedavisine yönelik, süjeye, terapötik açıdan etkili miktarda formül I, IA, IB, IC veya ID'nin yapısına sahip bileşiğin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun uygulanmasını içeren bir yöntem açıklanır. Bazı düzeneklerde yöntem ile tedavi edilen bozukluk veya durum, romatoid artrit, miyosit, vaskülit, pemfigus, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, Alzheimer hastalığı, lupus, nefrit, psöryazi, atopik dermatit, otoimmün tiroit bozuklukları, multipl skleroz, majör depresyon bozukluğu, alerji, astım, Sjogren hastalığı, göz kuruluğu sendromu, organ transplant reddi, kseno transplantasyon, Tip I diyabet ve diyabet komplikasyonları, kanser, lösemi, T hücreli akut lenfoblastik lösemi, yetişkin T hücreli lösemi ile aktifleşmiş B hücresi benzeri, difüze büyük B hücreli lenfoma, enflamatuar bağırsak hastalığı, septik şok, kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu, kronik pulmoner obstrüktif bozukluk, akut respiratuar hastalık ve kaşeksi arasından seçilir, bir süjeye formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bir bileşiği içeren bir kompozisyondan etkili bir miktarın uygulanması adımını içerir. Bazı düzeneklerde yönteme göre kullanılan terapötik açıdan etkili miktar, 0.01 mg/kg vücut ağırlığı/gün ila 100 mg/kg vücut ağırlığı/gündür. Diğer bazı düzeneklerde yönteme göre kullanılan terapötik açıdan etkili miktar, terapötik açıdan etkili miktar olup 0.1 mg/kg vücut ağırlığı/gün ila 10 mg/kg vücut ağırlığı/gündür. Yöntemin uygulanmasında formül I'e ait bileşik tercihen N-{cis-3-[metil(7H-

pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-propan-1-sülfonamid, N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1-oksetan-3-ilmetansülfonamid; 1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-metansülfonamid; 3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid; trans-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutansülfonamid; (1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid; ve, (3S)-1-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]pirolidin-3-karbonitril; veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu arasından seçilir.

Ayrıca atopik dermatit, egzama, skleroderma, pruritus, diğer pruritik durumlar, memelide alerjik reaksiyonlar örneğin alerjik dermatit, at alerjik hastalıkları örneğin atlarda ısırılma hiper-duyarlılığı, yaz egzaması, tatlı kaşıntı, öğürme, enflamatuar solunum yolu hastalığı, tekrarlayan solunum yolu tıkanıklığı ve solunum yolu hiper-tepkiselliği arasından seçilen bir bozukluğun veya durumun, ihtiyaç duyan bir memeliye, terapötik açıdan etkili miktarda formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bir bileşiğin veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzunun uygulanması suretiyle tedavi edilmesine veya önlenmesine yönelik bir yöntem açıklanır.

Yukarıda bahsedilen açıklamanın bazı düzeneklerinde yönteme göre kullanılan terapötik açıdan etkili miktar, 0.01 mg/kg vücut ağırlığı/gün ila 100 mg/kg vücut ağırlığı/gündür. Diğer bazı düzeneklerde yönteme göre kullanılan terapötik açıdan etkili miktar, terapötik açıdan etkili miktar olup 0.1 mg/kg vücut ağırlığı/gün ila 10 mg/kg vücut

ağırlığı/gündür. Yönteme göre, buluşa ait bileşik ile tedavi edilen memeli, evcil hayvanlar, köpekler ve çiftlik hayvanları arasından seçilir. Bazı düzeneklerde formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşik veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu, yönteme göre oral, parenteral veya topik yoldan uygulanabilir. Yöntemin uygulanmasında formül I'e ait bileşik tercihen N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-propan-1-sülfonamid; N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1-oksetan-3-ilmetansülfonamid; 1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid; 3,3-difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid; trans-3-(siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-siklobutansülfonamid; (1S,5S)-1-siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid; ve, (3S)-1-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]pirolidin-3-karbonitril; veya bunların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuzu arasından seçilir.

Aynı moleküler formüle sahip ancak doğası veya atomlarının bağlanma sırası veya atomlarının boşlukta dizilişi bakımından farklı bileşikler, "izomerler" olarak adlandırılır. Atomlarının boşlukta dizilişi bakımından farklılık gösteren izomerler, "stereoizomerler" olarak adlandırılır. Formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşiğin cis- ve trans-akiral diastereomerler halinde var olabileceği bu konuda uzman kişilerce takdir edilecektir.

Burada tarif edilen bileşiklerin bütün izomerleri (örn., cis-, trans- veya diastereomerler) tek başlarına ve ayrıca karışımlar halinde, tarif edilen

bileşiklerin sahasına dahildir. Enantiyomerler, diastereomerler, cis, trans, syn, anti, solvatlar (hidratlar dahil), tautomerler ve bunların karışımları dahil olmak üzere bu formların tamamı, tarif edilen bileşiklere dahildir. Stereoizomerik karışımlar, örn., diastereomer karışımları, bilinen bir şekilde, uygun ayırma yöntemleri vasıtasıyla karşılık gelen izomerlerine ayrılabilir. Diastereomerik karışımlar örneğin fraksiyonlu kristalleştirme, kromatografi, solvent dağıtımı ve benzer prosedürler vasıtasıyla ayrı ayrı diastereomerlerine ayrılabilir. Bu ayırma işlemi, bir başlangıç bileşiği seviyesinde veya formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bir bileşiğin kendisinde gerçekleşebilir. Enantiyomerler, diastereomerik tuzlar oluşturulması yoluyla, örneğin bir enantiyomer-saf kiral asit ile tuz oluşturma yoluyla veya kiral ligandlar ile kromatografik substratlar kullanılarak kromatografi vasıtasıyla, örneğin HPLC yoluyla ayrılabilir.

Bir memelide bozuklukların tedavisi için terapötik kullanımda mevcut buluşa ait bir bileşik veya bunun farmasötik kompozisyonları, oral, parenteral, topikal, rektal, transmukozal veya intestinal yolla uygulanabilir. Parenteral uygulamalar, sistemik bir etki yaratmak için dolaylı enjeksiyonları veya sorunlu bölgeye direkt enjeksiyonları kapsar. Topikal uygulamalar arasında cilt veya örneğin gözler veya kulaklar gibi lokal uygulamayla kolayca erişilebilir organların tedavisi yer alır. Bu ayrıca sistemik bir etki yaratmak için transdermal vermeyi de kapsar. Rektal uygulama, fitil formunu kapsar. Tercih dilen uygulama modları, oral ve parenteraldir.

Formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşiklerin farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları arasında bunların asit ilaveli ve baz tuzları bulunur. Uygun asit ilaveli tuzlar, toksik olmayan tuzlar oluşturan asitlerden oluşturulur. Örnekler arasında asetat, adipat, aspartat,

benzoat, besilat, bikarbonat/karbonat, bisülfat/sülfat, borat, kamsilat, sitrat, siklamat, edisilat, esilat, format, fumarat, gluseptat, glukonat, glukuronat, heksaflorofosfat, hibenzat, hidroklorid/klorid, hidrobromid/bromid, hidroiyodid/iyodid, isetiyonat, laktat, malat, maleat, malonat, mesilat, metilsülfat, naftilat, 2-napsilat, nikotinat, nitrat, orotat, oksalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrojen fosfat/dihidrojen fosfat, piroglutamat, sakarat, stearat, sukinat, tannat, tartrat, tosilat, trifloroasetat ve ksinofoat tuzları bulunur.

Uygun baz tuzları, toksik olmayan tuzlar oluşturan bazlardan oluşturulur. Örnekler arasında, alüminyum, arginin, benzatin, kalsiyum, kolin, dietilamin, diolamin, glisin, lizin, magnezyum, meglumin, olamin, potasyum, sodyum, trometamin ve çinko tuzları bulunur.

Asitlerin ve bazların hemi-tuzları örneğin hemisülfat ve hemikalsiyum tuzları da oluşturulabilir. Uygun tuzların bir incelemesi için bakınız Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Stahl ve Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşiklerin farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ayrı ayrı aşağıdaki üç yöntemden biri veya daha fazlası ile hazırlanabilir: (i) formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşiğin, arzu edilen asit veya baz ile reaksiyona sokulması yoluyla; (ii) formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşiğin uygun bir öncüsünden bir asit veya bazla değişken koruma grubunun çıkarılması veya uygun bir siklik öncünün, örneğin bir lakton veya laktamın, arzu edilen asit veya baz kullanılarak halka açma işlemine tabi tutulması yoluyla; veya (iii) formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşiğin bir tuzunun, uygun bir asit veya baz ile reaksiyona sokularak veya uygun bir iyon değiştirme kolonu vasıtasıyla başka bir tuza dönüştürülmesi yoluyla.

Uç reaksiyonun tamamı tipik olarak çözelti içinde gerçekleştirilir. Elde edilen tuz, çözeltiden çökebilir ve filtreleme yoluyla toplanabilir veya solventin buharlaştırılması suretiyle geri kazanılabilir. Elde edilen tuz içerisindeki iyonizasyon derecesi, tamamen iyonize ila neredeyse iyonize olmayan arasında değişebilir.

Mevcut buluşa ait farmasötik kompozisyonlar, bu konuda iyi bilinen yöntemlerle, örn., geleneksel karıştırma, çözme, granülasyon, draje yapma, düzleştirme, emülsife etme, kapsül yapma, kapatma, liyofilize etme prosesleri veya spreyle kurutma vasıtasıyla üretilebilir.

Mevcut buluşa göre kullanılmaya yönelik farmasötik kompozisyonlar, aktif bileşiğin, farmasötik olarak kullanılabilen preparasyonlar verecek şekilde işlenmesini kolaylaştıran eksipiyanlar ve yardımcılar içeren bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı kullanılarak geleneksel şekilde formüle edilebilir. Uygun formülasyon, seçilen uygulama yoluna bağlıdır. Farmasötik açıdan kabul edilebilir eksipiyanlar ve taşıyıcılar genel olarak bu konuda uzman kişilerce bilinmektedir ve bu nedenle mevcut buluşa dahil edilmiştir. Bu gibi eksipiyanlar ve taşıyıcılar örneğin "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991)'de tarif edilir. Buluşa ait formülasyonlar, kısa süre etkili, hızlı salımlı, uzun süre etkili ve sürekli salımlı olacak şekilde tasarlanabilir. Bu nedenle farmasötik formülasyonlar ayrıca kontrollü salım veya yavaş salım için de formüle edilebilir.

Mevcut buluşta kullanılmaya uygun farmasötik kompozisyonlar, aktif muhteviyatların niyetlenilen amaca, yani bozuklukların veya hastalıkların kontrolüne veya tedavisine ulaşmak için yeterli miktarda bulunduğu kompozisyonları içerir. Daha spesifik olarak terapötik açıdan etkili bir miktar, hastalık semptomlarının/belirtilerinin

önlenmesi, iyileştirilmesi veya hafifletilmesi veya tedavi görmekte olan süjenin yaşam süresinin uzatılmasında etkili bir bileşik miktarı anlamına gelir.

Farmasötik kompozisyon ve bunun birim dozaj formu içerisinde, bu buluşa ait bileşik olan aktif bileşenin miktarı değişkenlik gösterebilir ve uygulama tarzına, özel bileşiğin potansına ve arzu edilen konsantrasyona bağlı olarak geniş şekilde ayarlanabilir. Terapötik açıdan etkili bir miktarın belirlenmesi, bu konuda uzman kişilerin yeteneği dahilindedir. Genel olarak aktif bileşen miktarı, kompozisyonun ağırlık olarak %0.01'i ila %99'u arasında değişecektir.

Genel olarak aktif bileşen dozajının terapötik açıdan etkili bir miktarı, yaklaşık 0.01 ila yaklaşık 100 mg/kg vücut ağırlığı/gün, tercihen yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 10 mg/kg vücut ağırlığı/gün, daha fazla tercihen yaklaşık 0.3 ila 3 mg/kg vücut ağırlığı/gün, hatta daha fazla tercihen yaklaşık 0.3 ila 1.5 mg/kg vücut ağırlığı/gün aralığında olacaktır. Dozajların, her süjenin gereksinimlerine ve tedavi edilmekte olan bozuklukların veya hastalıkların şiddetine bağlı olarak değişebileceği anlaşılacaktır.

Arzu edilen doz tek bir dozda veya günde örneğin iki, üç, dört veya daha fazla alt dozlar şeklinde uygun aralıklarda uygulanan bölünmüş dozlar halinde elverişli şekilde sunulabilir. Alt dozun kendisi örneğin bir dizi farklı gevşek aralıklı uygulama halinde, örneğin bir insuflatörden çoklu inhalasyonlar veya birçok damlanın göze uygulanması suretiyle bölünmüş olabilir.

Ayrıca uygulanan başlangıç dozajının, arzu edilen plazma konsantrasyonuna hızlı bir şekilde ulaşmak için üst sınırın üzerinde arttırılabileceği de anlaşılacaktır. Diğer taraftan başlangıç dozajı,

optimumdan daha küçük olabilir ve günlük dozaj, tedavi süreci sırasında özel duruma bağlı olarak giderek arttırılabilir. Arzu edilirse günlük doz ayrıca örn., günde iki ila dört kez arasında olmak üzere birçok uygulama dozuna bölünebilir.

Mevcut buluşa ait bileşikler, Janus Kinazı inhibitörleri (JAK-i) olarak faydalı pirolo[2,3-d]pirimidin bileşiklerine yöneliktir. Bunlar, romatoid artrit, miyosit, vaskülit, pemfigus, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, Alzheimer hastalığı, lupus, nefrit, psöryazi, atopik dermatit, otoimmün tiroit bozuklukları, multipl skleroz, majör depresyon bozukluğu, alerji, astım, Sjogren hastalığı, göz kuruluğu sendromu, organ transplant reddi, kseno transplantasyon, Tip I diyabet ve diyabet komplikasyonları, kanser, lösemi, T hücreli akut lenfoblastik lösemi, yetişkin T hücreli lösemi ile aktifleşmiş B hücresi benzeri, difüze büyük B hücreli lenfoma, enflamatuar bağırsak hastalığı, septik şok, kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu, kronik pulmoner obstrüktif bozukluk, akut respiratuar hastalık, kaşeksi ve immüno-baskılama/immüno-modülasyonun arzu edileceği diğer indikasyonlar arasından seçilen bir bozukluğun veya durumun, bir süjeye buluşa ait bileşikten etkili bir miktarın uygulanması adımını içeren tedavisi veya önlenmesi ile bağlantılı terapötik ajanlar olarak faydalıdır.

Hem insanlarda hem hayvanlarda JAK ile bağlantılı, atopik dermatit gibi bozuklukları kontrol etmeye yönelik güvenli ve etkili ajanlara çok ihtiyaç vardır. Hayvanlarda atopik dermatit tedavisine yönelik piyasayı hala hayvanlarda, spesifik olarak köpekler gibi evcil hayvanlarda ıstıraplı ve istenmeyen yan etkilere neden olan kortikosteroidler domine etmektedir. Antihistaminler de kullanılmaktadır ancak etkileri zayıftır. Atopik dermatit için piyasada halen siklosporin içerikli bir köpek formülasyonu (ATOPICA™)

satılmaktadır ancak bu, pahalıdır ve etkisi yavaş başlamaktadır. Ek olarak ATOPICA™ ile GI tolerasyon sorunları da vardır. Mevcut buluşa ait bileşikler, JAK1'e karşı seçici etkinliğe sahip JAK inhibitörleridir. Bu bileşiklerin, steroid kullanımına alternatif sağlaması ve atopik dermatitte devamlılık gösteren veya pire alerjik dermatitteki pireler gibi alerjen veya ettirgen ajanın çıkarılmasını takiben yavaş yavaş gerileyen kronik pruritus ve enflamasyona çözüm sağlaması beklenir.

Mevcut buluşa ait bileşikler, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir formda bir memeli immün sistemini modüle eden bir veya daha fazla ilave ajan ile veya anti-enflamatuar ajanlar ile kombinasyon halinde uygulanır. Bu ajanlar arasında bunlarla sınırlı olmamakla birlikte siklosporin A (örn., Sandimmune™ veya Neoral™, rapamisin, FK-506 (takrolimus), leflunomid, deoksispergualin, mikofenolat (örn., Cellcept™, azatiyoprin (örn., Imuran™), daklizumab (örn., Zenapax™), OKT3 (örn., Orthocolone™), AtGam, aspirin, asetaminofen, ibuprofen, naproksen, piroksikam ve anti-enflamatuar steroidler (örn., prednizolon veya deksametazon) bulunabilir. Bu ajanlar, aynı veya ayrı dozaj formlarının bir parçası olarak, aynı veya farklı uygulama yollarıyla ve teknolojide uzman kişilerce bilinen standart farmasötik uygulamaya göre aynı veya farklı uygulama programları üzerinden uygulanabilir.

Buna göre insan veya insan dışı bir memeli gibi bir süjede, JAK ile bağlantılı bir hastalık, durum veya bozukluğun tedavi edilmesi veya engellenmesine yönelik, süjeye, burada tarif edilen bir veya daha fazla bileşiğin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren yöntemler açıklanır. Tedavi edilebilen süjeler arasında ehli veya vahşi hayvanlar, evcil hayvanlar, örn., köpekler, kediler, atlar ve benzeri; çiftlik

hayvanları, örneğin inekler ve diğer geviş getirenler, domuzlar, kümes hayvanları, tavşanlar ve benzeri; üstün ırklar, örneğin maymunlar, örn., resus maymunları ve sinomolgus (yengeç yiyen veya uzun kuyruklu olarak da bilinir) maymunları, marmosetler, tamarinler, şempanzeler, makaklar ve benzeri; ve kemirgenler, örn., sıçanlar, fareler, çöl fareleri, kobaylar ve benzeri yer alır. Bir düzenekte bileşik, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir formda, isteğe bağlı olarak farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı içinde uygulanır.

JAK yolağının seçici hedeflenmesinin veya JAK kinazlarının, özellikle JAK1'in modülasyonunun terapötik açıdan faydalı olduğu öngörülen durumlar arasında artrit, astım, otoimmün hastalıklar, kanserler veya tümörler, diyabet, bazı göz hastalıkları, bozuklukları veya durumları, enflamasyon, intestinal enflamasyonlar, alerjiler veya durumlar, nörodejeneratif hastalıklar, psöryazi ve transplant reddi yer alır. JAK1'in seçici inhibisyonundan faydalanabilen durumlar, aşağıda daha detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Buna göre formül I, IA, IB, IC veya ID'ye ait bileşik veya bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları ve bunların farmasötik kompozisyonları, aşağıdakiler gibi çeşitli durumları veya hastalıkları tedavi etmek için kullanılabilir:

Artrit, örneğin romatoid artrit, jüvenil artrit ve psöryatik artrit;

Otoimmün hastalıklar veya bozukluklar, örneğin tek organ veya tek hücre tipli otoimmün bozukluklar olarak adlandırılanlar, örneğin Hashimoto tiroiditi, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün atrofik pernisyöz anemili gastrit, otoimmün ensefalomiyelit, otoimmün orşits, Goodpasture hastalığı, otoimmün trombositopeni, simpatetik oftalmi, miyasteni gravis, Graves hastalığı, birincil biliyer siroz, kronik agresif hepatit,

ülseratif kolit ve membranöz glomerulopati, sistemik otoimmün bozukluğu kapsayan olarak adlandırılanlar, örneğin sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, Sjogren sendromu, Reiter sendromu, polimiyosit-dermatomiyosit, sistemik sklerozis, poliarterit nodosa, multipl sklerozis ve büllöz pemfigoid ve O hücresi (hümoral) bazlı veya T hücresi bazlı ilave otoimmün hastalıklar, örneğin Cogan sendromu, ankilozan spondilit, Wegener granülomatozu, otoimmün alopesi, Tip I veya gençlikte başlayan diyabet veya tiroidit;

Kanserler veya tümörler, örneğin sindirimsel/gastrointestinal sistem kanseri, kolon kanseri, cilt kanseri, örneğin mast hücre tümörü ve skuamöz hücre karsinoması, göğüs ve meme kanseri, yumurtalık kanseri, prostat kanseri, lenfoma, lösemi, örneğin akut miyelojen lösemi ve kronik miyelojen lösemi, böbrek kanseri, akciğer kanseri, kas kanseri, kemik kanseri, mesane kanseri, beyin kanseri, melanoma, örneğin oral ve metastatik melanoma, Kaposi sarkoması, miyelomalar, örneğin multipl miyeloma, miyeloproliferatif bozukluklar, proliferatif diyabetik retinopati veya anjiyojenik bağlantılı bozukluklar, örneğin katı tümörler;

Diyabet, örneğin Tip I diyabet veya diyabet kaynaklı komplikasyonlar;

Göz hastalıkları, bozuklukları veya durumları, örneğin gözdeki otoimmün hastalıklar, keratokonjunktivit, vernal konjunktivit, üveit, örneğin Behçet hastalığı ile bağlantılı üveit ve lens kaynaklı üveit, keratit, herpetik keratit, konik keratit, kornea epitelyal distrofisi, keratolökoma, oküler premfigus, Moren ülseri, sklerit, Grave oftalmopatisi, Vogt-Koyanagi-Harada

sendromu, keratokonjunktivit sicca (kuru göz), filiktenül, iridosiklit, sarkoidoz, endokrin oftalmopatisi, simpatetik oftalmit, alerjik konjunktivit veya oküler neovaskülarizyon;

İntestinal enflamasyonlar, alerjiler veya durumlar, örneğin Crohn hastalığı ve/veya ülseratif kolit, enflamatuar bağırsak hastalığı, çölyak hastalıkları, proktit, eozinofilik gastroenterit veya mastositoz;

Nörodejeneratif hastalıklar, örneğin motor nöron hastalığı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amyotrofik lateral sklerozis, Huntington hastalığı, serebral iskemi veya travmatik zedelenme, çarpma, glutamat nörotoksisitesi veya hipoksianın neden olduğu nörodejeneratif hastalık; felç, miyokardiyal iskemi, renal iskemi, kalp krizleri, kardiyak hipertrofi, ateroskleroz ve arteryosklerozda iskemik/reperfüzyon zedelenmesi, organ hipoksiası veya platelet agregasyonu;

Cilt hastalıkları, durumları veya bozuklukları, örneğin atopik dermatit, egzama, skleroderma, prıritus veya diğer pruritik durumlar;

Alerjik reaksiyonlar, örneğin memelilerde alerjik dermatit (örneğin sokmaya hiper-duyarlılık gibi at alerjik hastalıkları), yaz egzaması, atlarda tatlı kaşıntı, öğürme, enflamatuar solunum yolu hastalığı, tekrarlayan solunum yolu tıkanıklığı, solunum yolu hiper-tepkiselliği veya kronik obstrüksiyon pulmoner hastalık;

Astım ve diğer obstrüktif solunum yolu hastalıkları, örneğin kronik veya müzmin astım, geç astım, bronşit, bronkiyal astım, alerjik astım, intrinsik astım, ekstrinsik astım veya toz astımı;

Transplant reddi, örneğin pankreas adacığı transplant reddi,

kemik iliği transplant reddi, graft-versus-host hastalığı, organ ve hücre transplant reddi, örn., kemik iliği, kıkırdak, kornea, kalp, omurlar arası disk, adacık, böbrek, uzuv, karaciğer, akciğer, kas, miyoblast, sinir, pankreas, deri, ince bağırsak veya trake veya kseno transplantasyonu reddi ve

Bir başka düzenek, bir JAK1 enziminin seçici şekilde inhibe edilmesine yönelik, JAK enziminin başka terapötik olmayan miktarda veya terapötik açıdan etkili miktarda bir veya daha fazla şu anda öğretilen bileşik ile temas ettirilmesini içeren bir yöntem sunar. Bu gibi yöntemler, in vivo veya in vitro gerçekleşebilir. İn vitro temas, bir veya daha fazla bileşiğin, çeşitli miktarlarda veya konsantrasyonlarda seçilen bir enzime karşı etkinliğini belirlemeye yönelik bir tarama deneyini kapsayabilir. Bir veya daha fazla bileşiğin terapötik açıdan etkili bir miktarı ile in vivo temas, temasın meydana geldiği hayvanda tarif edilen bir hastalığın, bozukluğun veya durumun tedavisini veya organ transplant reddi profilaksisini kapsayabilir. Bir veya daha fazla bileşiğin JAK enzimi ve/veya konakçı hayvan üzerindeki etkisi de belirlenebilir veya ölçülebilir. JAK aktivitesinin belirlenmesine yönelik yöntemler arasında Örneklerde tarif edilenler ve ayrıca WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 ve WO2007/012953'te ortaya konulanlar yer alır.

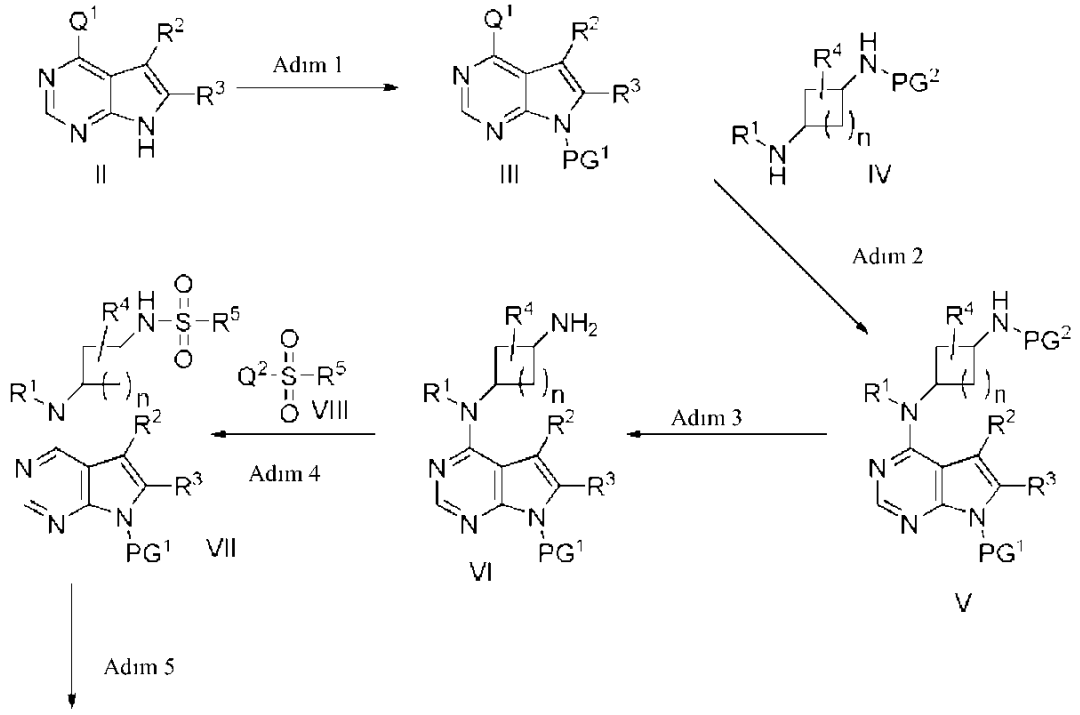
Kimyasal Sentez

Aşağıdaki şemalar ve yazılı tarifnameler, buluşa ait bileşiklerin hazırlanması ile ilgili genel detayları verir.

SULFONAMİDLER

p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu, Y'nin AR^5 olduğu ve A'nın bir bağ olduğu formül I'e ait bileşikler, **Şema 1**'e göre hazırlanabilir.

Şema 1



I (p = 2, X = NH, Y = AR^5; A = bağ)

Bu konuda uzman kişiler için buluşa ait bir bileşiğin sentezi sırasında duyarlı fonksiyonel grupların (PG) korunmasına ve korunmasının bozulmasına gerek olabileceği açık olacaktır. Koruma ve korumanın giderilmesi, örneğin "Protective Groups in Organic Synthesis"de T. W. Greene ve P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999) tarafından ve buradaki referanslarda tarif edilen geleneksel yöntemlerle yapılabilir. Böylelikle **Şema 1, Adım 1**'de Q^1'in halojen olduğu formül II'ye ait bir bileşik, koruyucu bir ajan ile işleme tabi tutularak PG^1'in bir arilsülfonil koruma grubu örneğin benzensülfonil

veya tercihen para-tolüensülfonil ("tosil") olduğu formül III'e ait bir bileşik elde edilir. Koruma grubu, formül II'ye ait bileşiğin, bir arilsülfonil klorid, tercihen tosil klorid ile, bir baz örneğin sulu sodyum hidroksid çözeltisi ve bir organik solvent örneğin aseton varlığında reaksiyonu yoluyla konulabilir. Reaksiyon tipik olarak 0°C ila yaklaşık 50°C'de, tercihen yaklaşık 23°C'de (oda sıcaklığı) yürütülür. Alternatif olarak sodyum hidrid ve potasyum tert-butoksid gibi bazlar, N,N-dimetilformamid veya tetrahidrofuran gibi uygun bir solvent kullanılarak kullanılabilir. Formül II'ye ait birçok bileşik literatürde bilinmektedir ve yukarıdaki yöntemlerle hazırlanmıştır. Örneğin Q^1'in Cl ve R^2 ve R^3'ün hidrojen olduğu formül II'ye ait bileşiğin sentezi, daha önce örneğin WO 2007 012953'te bildirilmiştir.

Şema 1, Adım 2'de korunmuş formül III'e ait bileşik, 1-2 denk formül IV'e ait bir amin ile, 1-3 denk bir baz ve bir protik solvent varlığında birleştirilerek formül V'e ait bir bileşik elde edilir. Uygun bazlar arasında trietilamin, diizopropiletilamin ve potasyum karbonat bulunurken uygun solventler arasında metanol, etanol, diizopropil alkol ve su veya bunların karışımları bulunur. Reaksiyon tipik olarak yaklaşık 23°C ila yaklaşık 150°C, tercihen yaklaşık 75°C'de yürütülür. Formül IV'e ait aminin, bir koruma grubu PG^2 ile korunmuş bir ikinci amino grubu ihtiva ettiği, bu koruma grubunun da PG^1 kaybına neden olmayan koşullar altında çıkarılabileceği belirtilecektir. Uygun koruma grupları PG^2 arasında t-butoksikarbonil ("Boc") ve ("Cbz"), tercihen benziloksikarbonil bulunur.

Şema 1, Adım 3'te koruma grubu PG^2, formül V'e ait bileşikten, PG^1 kaybına neden olmayan koşullar altında çıkarılarak formül VI'ya ait birincil amin (veya bunun bir tuzu) elde edilir. PG^2, benziloksikarbonil olduğunda benziloksikarbonil koruma grubu, hidrojenoliz yoluyla

çıkarılabilir, burada formül V'e ait bileşik, hidrojene veya bir hidrojen transferi reaktif maddesi, örneğin sikloheksene, bir hidrojenasyon katalizörü örneğin paladyum hidroksid varlığında, metanol, asetik asit veya tercihen etanol gibi bir solvent kullanılarak maruz bırakılır. Alternatif olarak PG^2, benziloksikarbonil olduğunda benziloksikarbonil koruma grubu, formül V'e ait bileşiğin, asetik asit içinde bir hidrojen bromid çözeltisi (yaklaşık 6 denk) ile, isteğe bağlı olarak etil asetat gibi uygun bir solvent varlığında, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 40°C, tercihen 25°C'nin altındaki bir sıcaklıkta işleme tabi tutulması suretiyle çıkarılabilir. Bu son belirtilen koruma giderme yöntemi tercih edilir, çünkü n, 1 olduğunda R^2, R^3 ve R^4, hidrojendir, R^1, metildir, PG^1, tosildir ve PG^2, benziloksikarbonildir ve formül VI'ya ait amini, dihidrobromid tuzu halinde verir. PG^2, t-butoksikarbonil olduğunda t-butoksikarbonil koruma grubu, hidroklorik asit veya trifloroasetik asit gibi bir asit fazlası ile diklorometan veya 1,4-dioksan gibi bir solvent içinde işleme tabi tutularak çıkarılabilir.

Şema 1, Adım 4'te formül VI'ya ait birincil amin (veya bunun tuzu), formül VII'ye ait bir sülfonamid türevine, formül VIII'e ait, Q^2'nin halojen, O-alkil veya O-aril olduğu aktifleştirilmiş bir sülfonik asit türevi ile bir baz varlığında işleme tabi tutularak dönüştürülür. En yaygın şekilde VIII, Q^2'nin Cl olduğu bir sülfonil klorid türevidir. Birçok sülfonil klorid, ticari kaynaklardan elde edilebilir. Ayrıca sülfonil kloridlerin hazırlanmasına yönelik, bu konuda uzman kişilerce iyi bilinen birçok yöntem vardır ve "Advanced Organic Chemistry", J. March, John Wiley & Sons (1985) gibi metinlerde tarif edilmiştir. Tipik olarak formül VI'ya ait amin, formül VIII'e ait, Q^2'nin Cl olduğu bir sülfonil klorid türevi ile en az bir denk trietilamin veya

diizopropilamin gibi bir baz varlığında, uygun bir solvent örneğin diklorometan, tetrahidrofuran veya asetonitril içinde işleme tabi tutulur. Aminin bir tuz formu kullanıldığında ilave denk baz, tuzu oluşturan asidin her dengi için kullanılır. Örneğin bir dihidrobromid tuzu kullanılırken iki ekstra denk baz kullanılır. Reaksiyon, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 50°C'de yürütülebilir, tercihen reaksiyon yaklaşık 0°C'de başlatılır ve sonra yaklaşık 23°C'ye (oda sıcaklığı) kadar ısınmaya bırakılır.

Son olarak **Şema 1, Adım 5**'te formül VII'ye ait sülfonamid türevinin koruması giderilerek p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu, Y'nin AR^5 olduğu ve A'nın bir bağ olduğu formül 1'e ait bir bileşik elde edilir. Tipik olarak iki yöntem kullanılır, hangisinin seçileceği, molekül üzerindeki diğer fonksiyonel gruplar ile koşulların uyumuna göre belirlenir. Birinci yöntem, formül VII'ye ait bileşiğin fazla (yaklaşık 4 denk) bir baza, örneğin lityum hidroksid veya sodyum hidrokside maruz bırakılmasını içerir. Reaksiyon, su ve bir alkol örneğin metanol veya etanol ihtiva eden bir solvent karışımı içinde yürütülür. Bu ayrıca bir su ve tetrahidrofuran ve isteğe bağlı olarak bir alkol örneğin metanol veya etanol karışımı içinde yürütülebilir. Reaksiyon, yaklaşık 23°C ila yaklaşık 100°C, tipik olarak yaklaşık 60°C sıcaklıkta yürütülebilir. Molekül içinde nitril gibi hidrokside duyarlı bir fonksiyonelliğin bulunduğu durumlarda tercih edilen ikinci yöntem, formül VII'ye ait bileşiğin fazla tetrabutilamonyum florid (4-25 denk) ile 1,2-dimetoksietan veya tercihen tetrahidrofuran gibi bir solvent içinde reaksiyonunu içerir. Koruma giderme, yaklaşık 0°C ila yaklaşık 60°C, tercihen yaklaşık 23°C sıcaklıkta yürütülür.

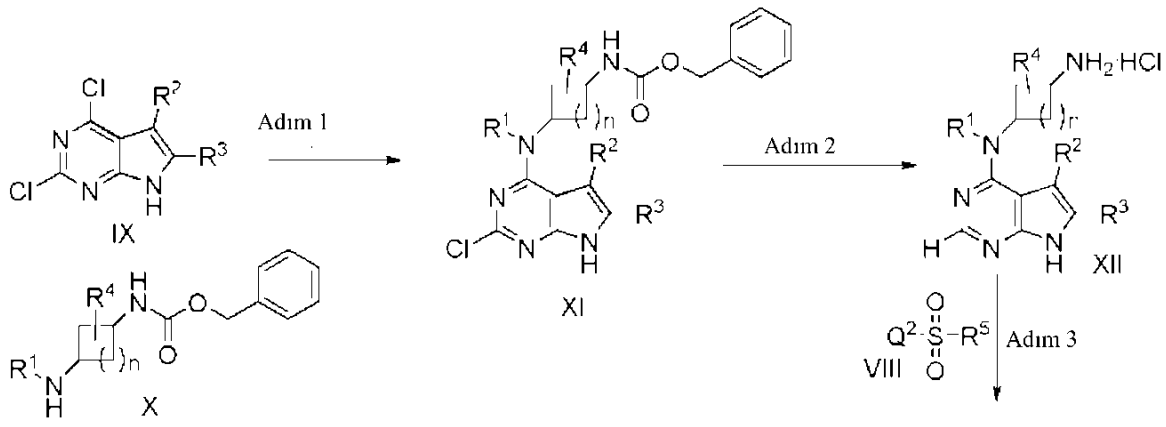
Q^1'in halojen olduğu formül II'ye ait bileşikler ticari olarak temin edilebilir veya kimya literatüründe bilinmektedir. Örneğin Q^1'in Cl

olduğu ve R^2 ve R^3'ün her ikisinin hidrojen olduğu 4-kloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin, kolayca temin edilebilen ticari bir bileşiktir.

Formül IV'e ait bileşikler kimya literatüründe bilinir ve bu konuda uzman kişilerce iyi bilenen standart kimyasal reaksiyonlarla hazırlanabilir.

p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu, Y'nin AR^5 olduğu, A'nın bir bağ olduğu buluşa ait bileşiklerin hazırlandığı alternatif bir yöntem, **Şema 2**'de gösterilir.

Şema 2



I (p = 2, X = NH, Y = AR^5, A = bağ)

Şema 2, Adım 1'de formül IX'a ait bir bileşik, formül X'a ait bir benziloksikarbamat türevi ile, bir baz varlığında (1-5 denk) birleştirilerek formül XI'e ait bir benziloksikarbamat türevi elde edilir. Reaksiyon, su veya bir alkol örneğin etanol gibi bir solvent içinde, isteğe bağlı olarak tetrahidrofuran gibi karışabilen bir ortak solvent ilavesi ile gerçekleştirilir. Uygun bazlar arasında potasyum karbonat, sesyum karbonat, trietilamin ve diizopropil-etilamin bulunur. Reaksiyon, yaklaşık 23°C ila yaklaşık 100°C'de yürütülür. n, 1 olduğunda; R^2, R^3 ve R^4, hidrojen olduğunda ve R^1, metil olduğunda

tercih edilen koşullar, reaksiyonun su içinde, baz olarak potasyum karbonat (3 denk) kullanılarak yürütülmesi, reaksiyonun yaklaşık 23°C'de başlatılması ve sonra yaklaşık 95°C'ye ısıtılmasıdır.

Şema 2, Adım 2'de formül XI'e ait benziloksikarbamat türevinin koruması, hidrojene veya bir hidrojen transferi reaktif maddesi, örneğin sikloheksene, bir hidrojenasyon katalizörü örneğin paladyum hidroksid varlığında maruz bırakma yoluyla giderilir. Aynı zamanda koruma giderme koşulları altında 7H-pirolo[2,3- d]pirimidin halkasının 2 pozisyonundaki klorin atomu, hidrojen ile değiştirilerek formül XII'ye ait bir amin hidroklorid tuzu elde edilir. Reaksiyon, metanol veya etanol gibi bir solvent içinde, yaklaşık 50°C ila yaklaşık 80°C sıcaklıkta yürütülür. R^2, R^3 ve R^4 hidrojen olduğunda ve R^1, metil olduğunda tercih edilen koşullar, reaksiyonun etanol içinde yaklaşık 78°C'de katalizör olarak paladyum hidroksid ve bir hidrojen transferi reaktif maddesi olarak sikloheksen (yaklaşık 20 denk) kullanılarak yürütülmesidir.

Son olarak **Şema 2, Adım 3**'te formül XII'ye ait amin hidroklorid, formül I'e ait, p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu, Y'nin AR^5 olduğu, A'nın bir bağ olduğu bir sülfonamide, formül VIII'e ait, Q^2'nin halojen, O-alkil veya O-aril olduğu aktifleştirilmiş bir sülfonik asit türevi ile, en az iki denk bir baz varlığında reaksiyon yoluyla dönüştürülür. En yaygın şekilde VIII, Q^2'nin Cl olduğu bir sülfonil klorid türevidir. Uygun bazlar arasında trietilamin, diizopropiletilamin ve potasyum karbonat bulunur. Uygun solventler arasında N,N-dimetilformamid ve bir tetrahidrofuran ve su karışımı bulunur. Reaksiyon, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 50°C sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 23°C'de yürütülebilir. Alternatif olarak formül XII'ye ait amin hidroklorid ilk olarak yaklaşık 2 denk trimetilklorosilan ile,

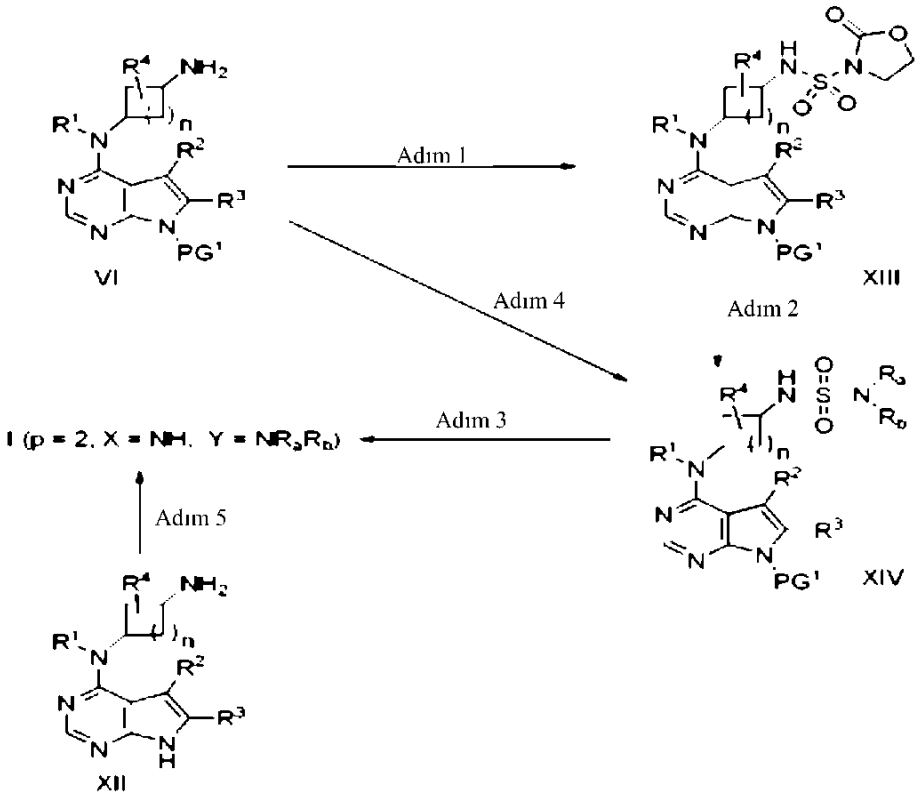
yaklaşık 2-3 denk lityum bis(dimetilsilil)amid veya sodyum bis(dimetilsilil)amid gibi bir baz varlığında, uygun bir aprotik solvent örneğin tetrahidrofuran içinde işleme tabi tutulur. Ardından yaklaşık 1 saat sonra formül VIII'e ait, Q^2'nin Cl olduğu yaklaşık 1.2 denk sülfonil klorid ilave edilerek geliştirme sonrasında formül I'e ait, p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu, Y'nin AR^5 olduğu, A'nın bir bağ olduğu sülfonamid elde edilir. Reaksiyon, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 50°C sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 23°C'de yürütülebilir.

Formül IX'a ait bileşikler ticari olarak temin edilebilir veya kimya literatüründe bilinmektedir. Örneğin R^2 ve R^3'ün her ikisinin hidrojen olduğu 2,4-dikloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin, ticari olarak temin edilebilir. Bunun sentezi, PCT Uluslararası Yayın No. WO2007/012953'te tarif edilir.

SULFAMİDLER

p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu ve Y'nin NR_aR_b olduğu formül I'e ait bileşikler, Şema 3'e göre hazırlanabilir.

Şema 3



Şema 3, Adım 1'de PG^1'in bir arilsülfonil koruma grubu örneğin benzensülfonil veya tercihen tosil olduğu formül VI'ya ait bir amin (veya bunun tuzu), formül XIII'e ait oksazolidinon türevine dönüştürülür. İlk olarak bir N-klorosülfonilizosiyanat çözeltisi (1 denk), bir 2-bromoetanol çözeltisine (1 denk), yaklaşık -40°C ila yaklaşık 10°C, tercihen yaklaşık 0°C sıcaklıkta yavaş yavaş ilave edilir. Ardından 0.5 ila 2 saat sonra formül VI'ya ait amin (1 denk) ve bir baz örneğin trietilamin veya diizopropiletilamin (yaklaşık 3 denk, artı tuz oluşturan asidin her molü için bir denk) ihtiva eden bir çözelti yavaş yavaş ilave edilir ve reaksiyon, yaklaşık 23°C'ye yaklaşık 10 ila 24 saat süreyle ısınmaya bırakılır. Reaksiyon için uygun solventler arasında kloroform veya tercihen diklorometan bulunur.

Şema 3, Adım 2'de formül XIII'e ait oksazolidinon türevi, 1-3 denk formül HNR_aR_b'ye ait bir amin ile, bir baz varlığında (2-5 denk)

reaksiyona sokularak formül XIV'e ait bir sülfamid türevi elde edilir. Uygun bazlar arasında trietilamin ve diizopropiletilamin bulunur. Reaksiyon tercihen yaklaşık 90°C ila yaklaşık 150°C'ye, bir N,N-dimetilformamid veya asetonitril gibi uygun bir solvent kullanılarak basınçlı bir kap içinde ısıtma yoluyla yürütülür.

Şema 3, Adım 3'te formül XIV'e ait bileşiğin koruması, arilsülfonil koruma grubu PG^1'in çıkarılması suretiyle giderilerek formül 1'e ait, p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu ve Y'nin NR_aR_b olduğu bir sülfamid türevi elde edilir. Reaksiyon, **Şema 1, Adım 5** için tarif edilen iki genel yöntemden biri ile gerçekleştirilebilir. Yine koruma giderme yöntemi seçimi, molekül üzerindeki diğer fonksiyonel gruplar ile koşulların uyumuna göre belirlenir. Alternatif olarak formül XIV'e ait sülfamidler, formül VI'ya ait bir aminden (veya bunun tuzundan) direkt olarak elde edilebilir. Böylelikle **Şema 3, Adım 4**'te formül VI'ya ait amin (veya bunun tuzu), formül Cl-$SO_2NR_aR_b$'ye ait bir sülfamoil klorid ve trietilamin veya diizopropiletilamin gibi bir baz ile, **Şema 1, Adım 4** için tarif edilen şekilde işleme tabi tutulur. Formül Cl-$SO_2NR_aR_b$'ye ait sülfamoil kloridler de formül HNR_aR_b'ye ait aminlerden, W. R. Bowman ve R. J. Marmon tarafından "Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Cilt 2", Pergamon (1995)'te ele alınan prosedürlere göre hazırlanabilir.

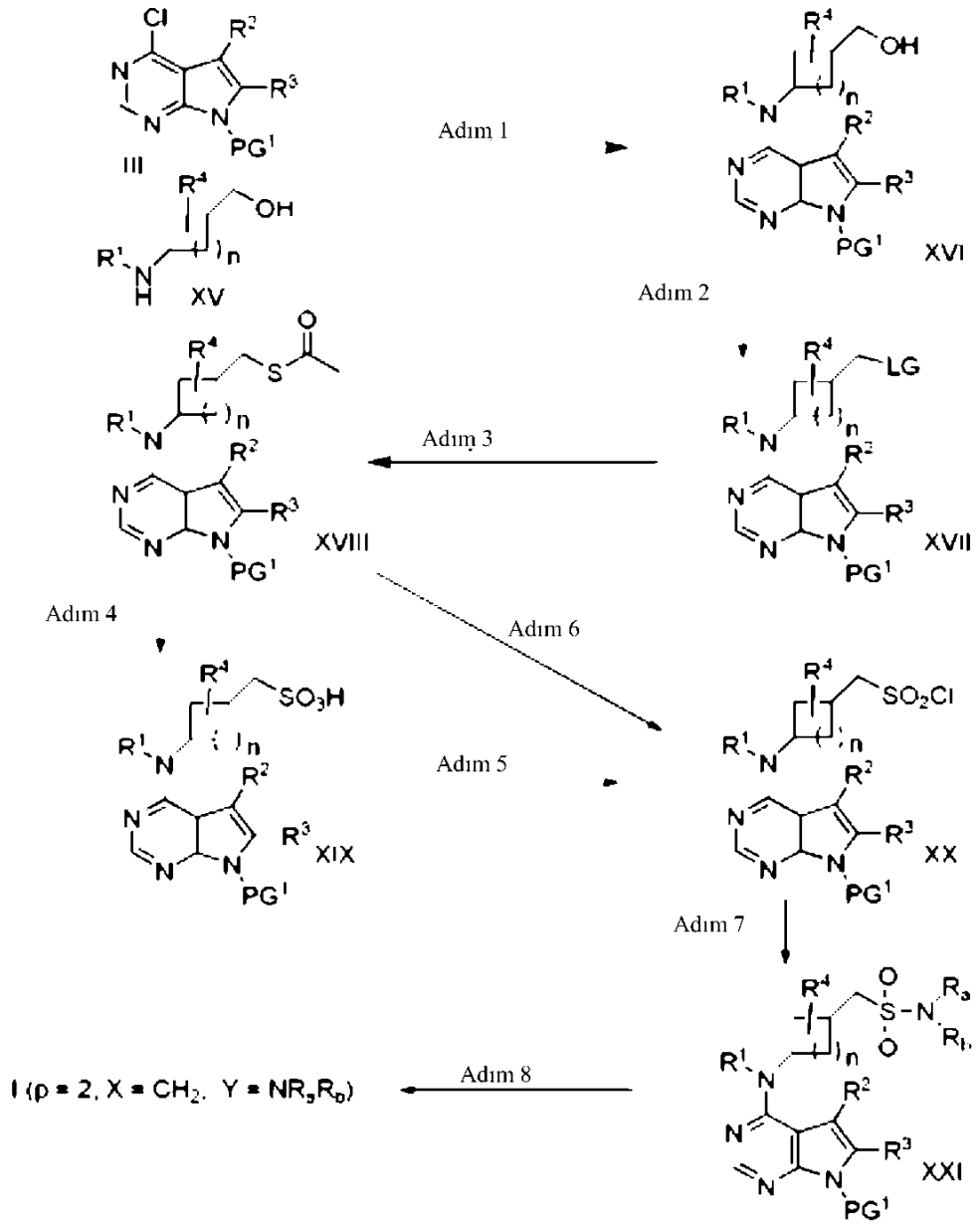
p'nin 2 olduğu, X'in NH olduğu ve Y'nin NR_aR_b olduğu formül I'e ait bileşikler de formül XII'ye ait bir aminden (veya bunun tuzundan) direkt olarak elde edilebilir. Böylelikle **Şema 3, Adım 5**'te formül XII'ye ait amin (veya bunun tuzu), formül Cl-$SO_2NR_aR_b$'ye ait bir sülfamoil klorid ve trietilamin veya diizopropiletilamin gibi bir baz ile, **Şema 1, Adım 4** için tarif edilen şekilde işleme tabi tutulur. Formül XII'ye ait aminler, **Şema 2** için tarif edildiği gibi elde edilir.

Formül XII'ye ait aminler (veya bunun tuzları), arilsülfonil koruma grubu PG^1'in formül VI'ya ait bir bileşikten çıkarılması suretiyle elde edilebilir (Şema 1'e bakınız). Koruma giderme, **Şema 1, Adım 5** için tarif edilen iki genel koruma giderme yönteminden biri ile gerçekleştirilebilir. Koruma giderme yöntemi seçimi, molekül üzerindeki diğer fonksiyonel gruplar ile koşulların uyumuna göre belirlenir.

TERS SULFONAMİDLER

p'nin 2 olduğu, X'in CH_2 olduğu ve Y'nin NR_aR_b olduğu formül I'e ait bileşikler, Şema 4'e göre hazırlanabilir.

Şema 4



Şema 4, Adım 1'de formül III'e ait bir bileşik (**Şema 1**'e bakınız), formül XV'e ait bir amino alkol ile, bir baz ve bir polar solvent varlığında birleştirilerek formül XVI'ya ait bir bileşik elde edilir. Uygun bazlar arasında trietilamin ve diizopropiletilamin bulunurken uygun solventler arasında metanol, diizopropil alkol ve aseton bulunur. Reaksiyon tipik olarak yaklaşık 23°C ila yaklaşık 70°C'de

yürütülür. Tercihen katalitik miktarda (yaklaşık %1 mol) potasyum iyodid, reaksiyona ilave edilir.

Şema 4, Adım 2'de formül XVI'ya ait bileşik, LG'nin bir ayırma grubu örneğin bromo, iyodo, metansülfonat veya tercihen para-tolüensülfonat olduğu formül XVII'ye ait bir bileşiğe dönüştürülür. Bu ayırma gruplarının konulmasına yönelik yöntemler, bu konuda uzman kişilerce iyi bilinmektedir ve "Advanced Organic Chemistry", J. March, John Wiley & Sons (1985) gibi metinlerde tarif edilmiştir. LG'nin para-tolüensülfonat olduğu durumda formül XVI'ya ait bileşik, para-tolüensülfonil klorid ile, bir baz örneğin trietilamin, diizopropiletilamin veya N,N-dimetilaminopiridin varlığında, aprotik bir solvent örneğin diklorometan veya tetrahidrofuran içinde işleme tabi tutulur. Reaksiyon, yaklaşık -10°C ila yaklaşık 40°C'de yürütülür, tercihen yaklaşık 0°C'de başlatılır ve reaksiyonun yaklaşık 23°C'ye ısınmasına izin verilir.

Şema 4, Adım 3'te formül XVII'ye ait bileşik, tiyoasetik asidin, tercihen potasyum tiyoasetatın bir tuzu ile birleştirilerek formül XVIII'e ait bir tiyoester türevi elde edilir. Reaksiyon, N,N-dimetilformamid veya N-metilpirolidin gibi bir polar solvent içinde, yaklaşık 23°C ila yaklaşık 80°C sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 55°C'de gerçekleştirilir.

Şema 4, Adım 4'te formül XVIII'e ait tiyoester türevi, formül XIX'a ait bir sülfonik asit türevine, tipik olarak ağırlık bazında %30'luk sulu bir hidrojen peroksid çözeltisi ile reaksiyon yoluyla dönüştürülür. Reaksiyon, formik veya asetik asit gibi bir asidik solvent içinde, yaklaşık 0°C ila yaklaşık 40°C sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 23°C'de gerçekleştirilir.

Şema 4, Adım 5'te formül XIX'a ait sülfonik asit türevi, formül XX'ye ait bir sülfonil klorid türevine dönüştürülür. Bu fonksiyonel grup transformasyonunu gerçekleştirme amaçlı birçok yöntem literatürde bilinmektedir. Tercih edilen yöntem, formül XIX'a ait bir bileşiğin, fazla (3-15 denk) tiyonil klorid ile, katalitik miktarda N,N-dimetilformamid varlığında, aprotik bir solvent örneğin diklorometan veya kloroform içinde işleme tabi tutulmasıdır. Reaksiyon, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 100°C'de yürütülebilir, tercihen reaksiyon yaklaşık 0°C'de başlatılır ve sonra yaklaşık 75°C'ye kadar ısıtılır.

Alternatif olarak **Şema 4, Adım 6**'da formül XVIII'e ait tiyoester türevi, formül XX'ye ait sülfonil klorid türevine, klorine edici bir ajan ile işleme tabi tutularak direkt olarak dönüştürülebilir. Bu fonksiyonel grup transformasyonunu gerçekleştirme amaçlı birçok yöntem literatürde bilinmektedir. Klorine edici ajanlar arasında klorin gazı ve N-klorosukinimid bulunur ve reaksiyon yaygın şekilde hidroklorik asit veya asetik asit gibi bir asit varlığında yürütülür. Sıklıkla karıştırılmış sulu solvent sistemleri, örneğin su ve diklorometan ve su ve asetonitril kullanılır.

Şema 4, Adım 7'de formül XX'ye ait sülfonil klorid türevi, 1-3 denk formül HNR_aR_b'ye ait bir amin ile birleştirilerek formül XXI'e ait bir sülfonamid türevi elde edilir. Reaksiyon, trietilamin veya diizopropiletilamin gibi en az bir denk baz varlığında, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 50°C sıcaklıkta yürütülür, tercihen reaksiyon yaklaşık 0°C'de başlatılır ve reaksiyonun yaklaşık 23°C'ye ısınmasına izin verilir. Reaksiyon, bir aprotik solvent örneğin tetrahidrofuran veya diklorometan içinde yürütülür.

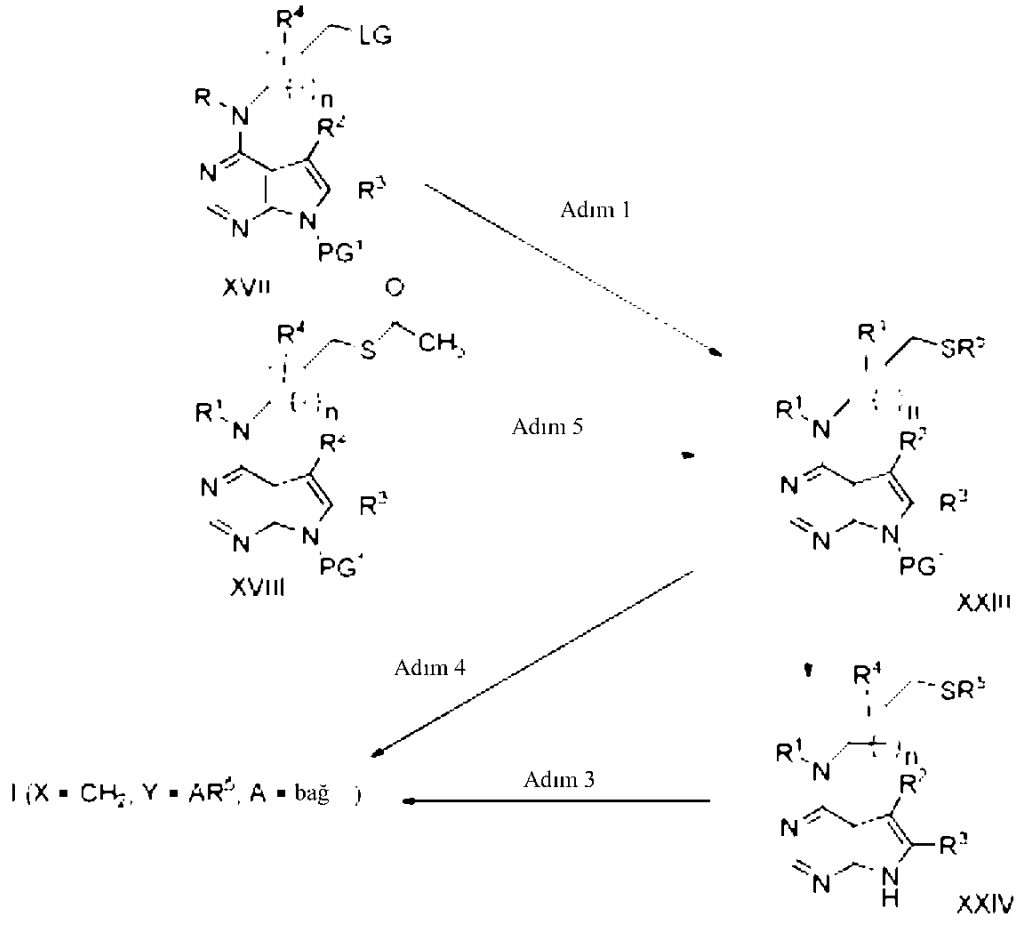
Son olarak **Şema 4, Adım 8**'de arilsülfonil koruma grubu PG^1 çıkarılarak formül 1'e ait, p'nin 2 olduğu, X'in CH_2 olduğu ve Y'nin

NR_aR_b olduğu bir bileşik elde edilir. Reaksiyon, **Şema 1, Adım 5** için tarif edilen iki genel koruma giderme yönteminden biri ile gerçekleştirilebilir. Koruma giderme yöntemi seçimi, molekül üzerindeki diğer fonksiyonel gruplar ile koşulların uyumuna göre belirlenir. Formül XV'e ait amino alkoller, kimya literatüründe bilinir ve bu konuda uzman kişilerce iyi bilenen yöntemlerle hazırlanabilir.

SULFONLAR, Sülfoksidler ve Tiyoeterler

p'nin 0, 1 veya 2 olduğu, X'in CH_2 olduğu, Y'nin AR^5 olduğu ve A'nın bir bağ olduğu formül I'e ait bileşikler, **Şema 5**'e göre hazırlanabilir.

Şema 5



Şema 5, Adım 1'de formül XVII'ye ait bir bileşik (**Şema 4**'e bakınız), 1-2 denk formül R^5SH'ye ait bir tiyol ile, 1-2 denk baz varlığında işleme tabi tutularak formül XXIII'e ait bir sülfid elde edilir. Uygun bazlar arasında sodyum hidrid, sodyum bis(trimetilsilil)amid, 1,5-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en (DBN) ve tercihen 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undes-7-en (DBU) bulunur. Reaksiyon, N,N-dimetilformamid veya N-metilpirolidinon gibi bir solvent içinde, yaklaşık 0°C ila yaklaşık 50°C sıcaklıkta, tercihen yaklaşık 23°C'de gerçekleştirilir.

Şema 5, Adım 2'de formül XXIII'e ait bileşiğin koruması, arilsülfonil koruma grubu PG^1'in çıkarılması suretiyle giderilerek formül XXIV'e ait bir bileşik elde edilir. Reaksiyon, **Şema 1, Adım 5** için tarif edilen iki genel koruma giderme yönteminden biri ile gerçekleştirilebilir. Koruma giderme yöntemi seçimi, molekül üzerindeki diğer fonksiyonel gruplar ile koşulların uyumuna göre belirlenir.

Şema 5, Adım 3'te formül XXIV'e ait bir sülfid oksidize edilerek p'nin 2 olduğu, X'in CH_2 olduğu, Y'nin AR^5 olduğu ve A'nın bir bağ olduğu formül I'e ait bir sülfon elde edilir. Birçok yöntem literatürde bilinmektedir ve tamamı, meta-kloroperbenzoik asit, hidrojen peroksid veya potasyum peroksimonosülfat (Oxone®) gibi bir oksidanın kullanılmasını içerir. Tercih edilen bir yöntem, formül XXIV'e ait bileşiğin 2 denk potasyum peroksimonosülfat (Oxone®) ile, tetrahidrofuran, etanol ve su içeren bir solvent karışımı içinde, yaklaşık 23°C sıcaklıkta işleme tabi tutulmasıdır. Formül XXIV'e ait sülfid ayrıca daha yumuşak koşullar altında, örneğin 1 denk metaklorobenzoik asit kullanılarak, diklorometan gibi bir solvent içinde, yaklaşık 0°C'de oksidize edilerek formül I'e ait, p'nin 1 olduğu, X'in CH_2 olduğu, Y'nin AR^5 olduğu ve A'nın bir bağ olduğu

bir sülfoksid üretilebilir.

Şema 5'te 2 ve 3. Adımlarının sırasının isteğe bağlı olarak tersine çevrilebileceği, böylelikle oksidasyon adımının koruma giderme adımından önce yapılabileceği belirtilir.

p'nin 0 olduğu, X'in CH_2 olduğu, Y'nin AR^5 olduğu ve A'nın bir bağ olduğu formül I'e ait bileşikler, **Şema 5**, Adım 4'te, arilsülfonil koruma grubu PG^1'in formül XXIII'e ait bir bileşikten çıkarılması suretiyle hazırlanır. Reaksiyon, **Şema 1, Adım 5** için tarif edilen iki genel koruma giderme yönteminden biri ile gerçekleştirilebilir. Yine koruma giderme yöntemi seçimi, molekül üzerindeki diğer fonksiyonel gruplar ile koşulların uyumuna göre belirlenir.

Şema 5, Adım 5'te formül XXIII'e ait bileşikler alternatif olarak formül XVIII'e ait bir tiyoasetat türevinden hazırlanır. İlk olarak formül XVIII'e ait tiyoasetat, etanol, metanol veya su (veya bunların bir karışımı) gibi bir solvent içinde çözülür. Potasyum karbonat veya sesyum karbonat (yaklaşık 2 denk) gibi uygun bir baz ilave edilir ve oksijeni çıkartmak için çözelti içinden nitrojen balonlanır. Sonra formül R^5-LG'ye ait alkile edici bir ajan ilave edilir, buradaki LG, bir ayırma grubu örneğin bromo, iyodo, metansülfonat veya para-tolüensülfonattır. Reaksiyon, yaklaşık eksi 20°C ila yaklaşık 30°C sıcaklıkta yürütülür. Tercihen reaksiyon, yaklaşık 0°C'de başlatılır ve sonra yaklaşık 23°C'ye ısınmaya bırakılır.

Formül R^5SH'ye ait birçok tiyol ve formül R^5-LG'ye ait alkile edici ajanlar, ticari kaynaklardan temin edilebilir. Ayrıca bu bileşiklerin hazırlanmasına yönelik, bu konuda uzman kişilerce iyi bilinen birçok yöntem vardır ve "Advanced Organic Chemistry", J. March, John Wiley & Sons (1985) gibi metinlerde tarif edilmiştir.

Buluşa ait bazı bileşiklerin, sentezin geç bir aşamasında fonksiyonel

grup transformasyonları yoluyla, örneğin Şema 1'de Adım 4 veya 5, Şema 2'de Adım 3, Şema 3'te Adım 2, 3 veya 4, Şema 3'te Adım 7 veya 8 ve Şema 5'te Adım 2, 3, 4 veya 5 yapıldıktan sonra R^4 veya R^5 gruplarının kimyasal modifikasyonu yoluyla elde edilebilir. Bu fonksiyonel grup transformasyonları, bir adım veya birçok adım, örneğin bir esterin bir alkole indirgenmesi, bir aldehide yeniden oksidasyon, bir organomagezyum reaktif maddesinin ikincil alkol oluşturmak üzere ilavesi, bir ketona yeniden oksidasyon ve son olarak bir organomagezyum reaktif maddesinin üçüncül alkol elde etmek üzere ilavesini içerebilir.

Buluşa ait bileşiklerin sentezi yürütülürken bu konuda uzman bir kişi, reaksiyonların ilerleyişini izlemek ve reaksiyona devam mı edileceği yoksa arzu edilen ürünü elde etmek için geliştirilmeye hazır olup olmadığı konusunda karar vermek için geliştirme öncesinde reaksiyon karışımlarından örnek alınması ve bunların deneye tabi tutulması gerekliliğini fark edecektir. Reaksiyon karışımlarının deneye tabi tutulması amaçlı yaygın yöntemler arasında ince tabakalı kromatografi (TLC), sıvı kromatografisi/kütle spektroskopisi (LCMS) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) bulunur.

Bu konuda uzman bir kişi ayrıca buluşa ait bileşiklerin, diastereomerlerin veya geometrik izomerlerin (örn., bir sikloalkan halkası üzerinde cis ve trans ikamesi) karışımları halinde hazırlanabileceğini fark edecektir. Bu izomerler, standart kromatografik teknikler, örneğin silika jel üzerinde normal fazlı kromatografi, ters fazlı preparatif yüksek basınçlı sıvı kromatografisi veya süperkritik akışkan kromatografisi ile ayrılabilir. Bu konuda uzman bir kişi ayrıca buluşa ait bazı bileşiklerin kiral olduğunu ve bu nedenle enantiyomerlerin rasemik veya skalemik karışımları halinde

hazırlanabileceğini fark edecektir. Enantiyomerlerin ayrılması için birçok yöntem vardır ve bu konuda uzman kişilerce iyi bilinmektedir. Enantiyomerlerin rutin ayrılması için tercih edilen bir yöntem, kiral bir durağan fazın kullanıldığı süperkritik akışkan kromatografisidir.

DENEY BÖLÜMÜ

Aksi belirtilen yerler haricinde reaksiyonlar, bir nitrojen atmosferi altında çalıştırıldı. Silika jel üzerinde kromatografi, 250-400 gözenekli silika jel ile basınçlı nitrojen (~10-15 psi) kullanılarak yapılarak solvent kolon içinden itildi ("flaş kromatografisi"). Belirtilen yerlerde çözeltiler ve reaksiyon karışımları, vakum altında döner buharlaştırma yoluyla konsantre edildi.

Örnek 1:

2,2,2-Trifloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}etansülfonamid

Adım 1: Benzil [cis-3-(metilamino)siklobutil]karbamat ve benzil [trans-3-(metilamino)siklobutil]karbamat

Saf etanol içinde %33'lük bir metilamin çözeltisi (1000 mL, 9.13 mol), etanol (1000 mL) içinde karıştırılan, benzil (3-oksosiklobutil)karbamat (WO2012/75381 A1 ve WO2012/09678 A1) (200 g, 0.913 mol) ve asetik asit (88 mL) ihtiva eden bir karışıma 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 0°C'de 1.5 saat süreyle karıştırıldı ve sonra oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Lityum borohidrid (41 g, 2.05 mol), reaksiyon karışımına -70°C'de kısımlar halinde ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı, -70°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı ve sonra oda sıcaklığına 12 saat boyunca ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon karışımı, su (400 mL) ile

söndürüldü ve vakum altında konsantre edilerek etanol çıkarıldı. Sulu tabaka, konsantre hidroklorik asit ile pH 2'ye asitlendi, etil asetat (2 x 1000 mL) ile yıkandı, %10 sodyum hidroksid ile pH 9-10'a bazlaştırıldı ve sonra diklorometan (3 x 1000 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, brin (1000 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek ham ürün, soluk kahverengi bir sıvı halinde elde edildi. Bu, diklorometan (400 mL) içinde çözüldü ve 0°C'ye soğutuldu. Elde edilen çözeltiye dioksan içinde bir 4M HCl çözeltisi (300 mL) ilave edildi. Karışım, 30 dakika süreyle 0°C'de ve sonra oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı filtre edildi ve geri kalan katı, bir metanol ve metil tert-butil eter karışımından yeniden kristalleştirilerek cis-izomer, beyaz bir katı halinde (111.09 g, %52) elde edildi. ^{1}HNMR:(400MHz,D_2O):δ7.33-7.38(m,5H);5.02(s,2H),3.83-3.87(m,1H),3.89-3.41(m,1H),2.66-2.70(m,2H),2.56(s,3H),2.03-2.05(m,2H). $C_{13}H_{18}N_2O_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 234.137, bulunan ($M + H^+$); 235.1.

Trans izomer, süperkritik akışkan kromatografisi kullanılarak ana likörden izole edildi.

Adım 2:

Benzil {cis-3-[(2-kloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino]-siklobutil}karbamat

Su (180 mL) içinde potasyum karbonat (20.47 g, 148 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye benzil [cis-3-(metilamino)siklobutil]karbamat (13.57 g, 50.2 mmol), ardından 2,4-dikloro-7H-pirolo(2,3-d)pirimidin (9.0 g, 47.9 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı bir gece süreyle 95°C'de

karıştırıldı. Karışım filtre edilerek katı toplandı. Filtre keki, su ile yıkandı ve vakum altında kurutularak başlıktaki bileşik (16.5 g, %89.7) sarı bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.81(sm1H),7.65(d,1H),7.38(m,5H),7.16(m,1H),6.67(d,1H),5.02 (s,2H),4.81(m,1H),3.85(m,1H),3.25(s,3H),2.53(m,2H),2.25(m,2H). $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 385.131, bulunan (M + H^+); 386.1.

Adım 3:

cis-N-Metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid

Etanol (300 mL) içinde {cis-3-[(2-kloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)-amino]siklobutil}karbamat (13.0 g, 34.0 mmol), $Pd(OH)_2$ (40.3 g, 40.8 mmol) ve sikloheksen (72.5 mL, 0.71 mol) ihtiva eden bir karışım, reflaksta 3 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, bir Celite® tamponundan filtre edildi ve tampon metanol ile yıkandı. Filtrat vakum altında konsantre edilerek başlıktaki bileşik (4.8 g, %66) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(br,1H),8.11(s,1H),7.67(br,2H),7.17(d,1H),6.65(d,1H),5.08(m,1H),3.45(m,1H),3.26(s,3H),2.31(m,4H). $C_{11}H_{15}N_5$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 217.133, bulunan (M + H^-); 218.1.

Adım 4:

2,2,2-Trifloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}etansülfonamid

Tetrahidrofuran (0.8 mL) içinde cis-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid (100 mg, 0.39 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, lityum bis(trimetilsilil)amid

(tetrahidrofuran içinde 1M çözelti) (0.9 mL, 0.9 mmol) ve klorotrimetilsilan (94 mg, 0.88 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 45 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra 2,2,2-trifloroetansülfonil klorid (86 mg, 0.47 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 18 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı ve sonra diklorometan ile su arasında bölündü. Sulu tabaka, iki kez diklorometan ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar konsantre edilerek ham ürün bronz renkli bir katı halinde elde edildi. Ham materyal, bir diklorometan ve metanol karışımı (93:7) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (93 mg, %65) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.61(br.s.,1H),8.20(d,1H),8.08(s,1H),7.13(d,1H),6.60(d,1H),4.80-4.94(m,1H),4.34(q,2H),3.58-3.71(m,1H),3.23(s,3H),2.55-2.67(m,2H),2.17-2.30(m,2H). $C_{13}H_{16}F_3N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 363.098, bulunan ($M + H^+$); 363.9.

Aşağıdaki bileşikler, Örnek 2-7, cis-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidrokloridden (Örnek 1, Adım 3), Örnek 1, Adım 4'te tarif edilene benzer şekilde, belirtilen sülfonil klorid yerine 2,2,2-trifloroetansülfonil klorid ikame edilerek hazırlandı.

Örnek 2:

N-{cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-propan-1-sülfonamid

Bu bileşik, 1-propansülfonil klorid kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, bir diklorometan ve metanol karışımı (93:7) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik

bronz renkli bir katı halinde (%78 verim) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.60(brs,1H),8.08(s,1H),7.46(d,1H),7.12(d,1H),6.61(d,1H),4.81-4.94(m,1H),3.47-3.62(m,1H),3.23(s,3H),2.87-2.96(m,2H),2.52-2.63(m,2H),2.14-2.27(m,2H)1.60-1.73(m,2H)0.96(t,3H). $C_{14}H_{21}N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 323.142, bulunan ($M + H^+$); 324.1.

Örnek 3:

2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}propan-1-sülfonamid

Bu bileşik, 2-metil-1propansülfonil klorid kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, bir diklorometan ve metanol karışımı (93:7) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (%52) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.64(brs,1H),8.12(s,1H),7.51(d,1H),7.03-7.26(m,1H),6.65(d,1H),4.82-5.02(m,1H),3.52-3.70(m,1H),3.26(s,3H),2.87(d,2H),2.55-2.67(m,2H),2.18-2.30(m,2H),2.11(dt,1H),1.04(d,6H). $C_{15}H_{23}N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 337.157, bulunan ($M + H^-$); 338.0.

Örnek 4A ve Örnek 4B:

cis- ve trans-3-(Siyanometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid

Bu bileşikler, cis- ve trans-3-(siyanometil)siklobutansülfonil kloridin bir karışımı (~1:1) kullanılarak hazırlandı. Cis ve trans izomerlerin ham karışımı, bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 10:1)

ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşiklerin bir karışımı (420 mg) beyaz bir katı halinde (%67) elde edildi. Cis ve trans izomerler, süperkritik akışkan kromatografisi ile ayrıldı. cis-izomer 4A: 160 mg (%21). ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.12(s,1H),7.13-7.12(d,1H),6.69-6.69(d,1H),4.92-4.89(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.76-3.67(m,1H),3.36(s,3H),2.79-2.73(m,2H),2.65-2.64(m,3H),2.58-2.52(m,2H),2.32-2.19(m,4H). $C_{17}H_{22}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 374.152, bulunan ($M + H^+$); 375.3.

trans-izomer 4B: 155 mg (%20). ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13(d,1H),6.70(d,1H),4.94-4.89(m,1H),3.89-3.85(m,1H),3.72-3.69(m,1H),3.36(s,3H),2.85-2.62(m,7H),2.31-2.23(m,4H). $C_{17}H_2N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 374.152, bulunan ($M + H^+$); 374.9.

Cis- ve trans-3-(siyanometil)siklobutansülfonil kloridlerin karışımı, şu şekilde hazırlandı:

Adım 1: [3-(Benziloksi)siklobutiliden]asetonitril

Tetrahidrofuran (12 mL) içinde sodyum hidrid (125 mg, 3.12 mmol) ihtiva eden soğuk bir süspansiyona 0°C'de dietil siyanometilfosfonat (1.21 g, 3.40 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldıktan sonra tetrahidrofuran (8 mL) içinde 3-(benziloksi)siklobutanon (500 mg, 2.84 mmol) ihtiva eden bir çözelti ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldı ve sonra su ile söndürüldü. Karışım, etil asetat (3 x 25mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (100:0 ila 85:15) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi

tutularak başlıktaki bileşik (450 mg, %80) sarı bir yağ halinde elde edildi.

Adım 2: [3-(Benziloksi)siklobutil]asetonitril

Kuru tetrahidrofuran içinde [3-(benziloksi)siklobutiliden]asetonitril (10.2 g, 51 mmol) ve %10 Pd/C (2.0 g) ihtiva eden bir karışım, hidrojen ile 50 psi'ye basınçlı hale getirildi ve oda sıcaklığında 3 gün süreyle karıştırıldı. Karışım daha sonra filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (100:0 ila 80:20) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (7 g, %70) renksiz bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.36-7.28(m,5H),4.44-4.43(m,2H),4.30-4.09(m,1H),3.98-3.95(m,1H),2.64-2.45(m,4H),1.81-1.759(m,2H).

Adım 3: (3-Hidroksisiklobutil)asetonitril

Asetonitril (15 mL) içinde [3-(benziloksi)siklobutil]asetonitril (1 g, 5.00 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye iyodotrimetilsilan (1.5 g, 7.50 mmol) 0°C'de damlalar halinde ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldı. Karışım, trietilamin ile söndürüldü, konsantre edildi ve sonra bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (1:0 ila 1:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (340 mg, %62) sarı bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.55-4.15(m,1H),2.49-2.46(m,2H),2.25-2.21(m,2H),2.14-2.08(m,1H),1.79-1.72(m,2H).

Adım 4: 3-(Siyanometil)siklobutil-4-metilbenzensülfonat

Kuru diklorometan (25 mL) içinde (3-hidroksisiklobutil)asetonitril

(333 mg, 3.0 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 4-dimetilaminopiridin (732 mg, 6.0 mmol) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 5 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra p- tolüensülfonil klorid (859 mg, 4.5 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım, oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldı. Karışım, su (2 x 15mL) ile yıkandı. Organik tabaka, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (10:0 ila 7:3) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (520 mg, %65) renksiz bir yağ halinde elde edildi.

Adım 5: S-[3-(Siyanometil)siklobutil] etantiyoat

N,N-dimetilformamid (8 mL) içinde 3-(siyanometil)siklobutil 4-metilbenzensülfonat (1.5 g, 5.7 mmol) ve potasyum tiyoasetat (1.29 g, 3.00 mmol) ihtiva eden karışım, 80°C'de bir gece süreyle ısıtıldı. Karışım, etil asetat (15 mL) ile seyreltildi, su (30 mL) ve brin (2 x 30 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat karışımı (3:1) ile elüte edilerek preparatif ince tabakalı kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (750 mg, %78) renksiz bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.12-3.92(m,1H),2.86-2.77(m,2H),2.71-2.47(m,2H),2.42-2.37(m,2H),2.30-2.29(m,3H),1.97-1.90(m,1H).

Adım 6: 3-(Siyanometil)siklobutansülfonil klorid

Konsantre HCl (3 mL) ve asetonitril (12 mL) içinde N-klorosukinimid (1.6 g, 12.0 mmol) ihtiva eden bir karışım oda sıcaklığında 10 dakika süreyle karıştırıldı. Asetonitril (3 mL) içinde S-[3-(siyanometil)siklobutil] etantiyoat (507 mg, 3.0 mmol) 0°C'de ilave edildi ve 10 dakika süreyle karıştırıldı. Karışım, sulu sodyum

bikarbonat (50 mL) ile seyreltildi ve metil tert-butil eter (3 x 50 mL) ile özümlendi. Birleştirilen, kurutulan organik tabakalar, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, bir petrol eteri ve etil asetat karışımı (100:0 ila 50:50) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (400 mg, %69) sarı bir yağ halinde elde edildi.
^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.45-4.40(m,1H),3.06-2.71(m,3H),2.61-2.49(m,4H).

Referans Örnek 5:

1-[3-(Siyanometil)oksetan-3-il]-N-fcis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid

Bu bileşik, [3-(siyanometil)oksetan-3-il]metansülfonil kloridden hazırlandı. Ham bileşik, etil asetat ile elüte edilerek, preparatif ince tabakalı kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (%32) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.14-7.13(m,1H),6.71-6.70(m,1H),5.06-5.05(m,1H),4.85-4.81(m,2H),4.52-4.50(m,2H),3.77-3.75(m,1H),3.63(m,2H),3.39(s,3H),3.29-3.26(m,2H),2.85-2.78(m,2H),2.38-2.30(m,2H). $C_{17}H_{22}N_6O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 390.147, bulunan ($M + H^+$); 391.0.

[3-(Siyanometil)oksetan-3-il]metansülfonil klorid

Adım 1: [3-(Siyanometil)oksetan-3-il]metil 4-metilbenzensülfonat

Bu bileşik, Örnek 4 Adım 4'ün prosedürü uygulanarak, (3-hidroksisiklobutil)asetonitril yerine [3-(Hidroksimetil)-3-oksetanil]asetonitril ikame edilerek hazırlandı. Ham bileşik, bir petrol eteri ve etil asetat karışımı (1:0 ila 1:1) ile elüte edilerek silika jel

üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik, beyaz bir katı (%10) halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.82-7.80(m,2H),7.41-7.39(m,2H),4.54-4.35(m,4H),4.31(s,2H),2.79(s,2H),2.45(s,3H).

Adım 2: [3-(Siyanometil)oksetan-3-il]metil tiyosiyanat

Bir [3-(siyanometil)oksetan-3-il]metil 4-metilbenzensülfonat (150 mg, 0.53 mmol) ve potasyum tiyosiyanat (104 mg, 1.07 mmol) çözeltisi, etanol (10 mL) içinde karıştırıldı. Reaksiyon, 85°C'ye ısıtıldı ve 16 saat süreyle karıştırıldı. Solvent buharlaştırılarak başlıktaki ham bileşik beyaz bir katı halinde elde edildi.

Adım 3: [3-(Siyanometil)oksetan-3-il]metansülfonil klorid

Klorin gazı, su (10 mL) içinde [3-(siyanometil)oksetan-3-il]metil tiyosiyanat (0.53 mmol, ham) ihtiva eden bir çözelti içinden 0°C'de 30 dakika süreyle balonlandı. Reaksiyon karışımı, metil tert-butil eter (2 x 20 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (20 mg, %18) elde edildi.

Referans Örnek 6:

N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1-oksetan-3-ilmetansülfonamid

Bu bileşik, oksetan-3-ilmetansülfonil klorid kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, bir diklorometan ve metanol karışımı (85:15) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (%23) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(m,1H),7.13(d,J=4Hz,1H),6.70-

6.69(m,J=4Hz,1H),4.93-4.91(m,1H),4.84-4.83(m,2H),4.63-4.59(m,2H),3.74-3.68(m,1H),3.58-3.56(m,1H),3.47-3.45(m,2H),3.37(s,3H),2.79-2.77(m,2H),2.32-2.29(m,2H).

$C_{15}H_{21}N_5O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle) ; 351.136, bulunan $(M + H^+)$; 352.1.

Oksetan-3-ilmetansul fonil klorid

Adım 1: Oksetan-3-ilmetil tiyosiyanat

Bu bileşik, Örnek 5, Adım 2'nin prosedürüne göre, [3-(siyanometil)oksetan-3-il]metil 4-metilbenzensülfonat yerine oksetan-3-ilmetil 4-metilbenzensülfonat (WO2012/117000A1) ikame edilerek hazırlanarak başlıktaki ham bileşik beyaz bir katı halinde elde edildi. (%100).

Adım 2: Oksetan-3-ilmetansülfonil klorid

Bu bileşik, ham formda (%25 verim), Örnek 5 Adım 3'ün prosedürü uygulanarak, [3-(siyanometil)oksetan-3-il]metil tiyosiyanat yerine oksetan-3-ilmetil tiyosiyanat ikame edilerek hazırlandı.

Örnek 7A ve 7B:

cis- ve trans-3-(Siyanometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid

Bu bileşikler, cis- ve trans-3-(siyanometil)-3-metilsiklobutansülfonil kloridin bir karışımı (~1:1) kullanılarak hazırlandı. Cis ve trans izomerlerin ham karışımı, bir petrol eteri:etil asetat gradyanı (10:1 ila 1:15) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşiklerin bir karışımı (70 mg) açık kahverengi bir katı halinde (%28) elde edildi. Cis ve trans izomerler

daha sonra süperkritik akışkan kromatografisi (SFC) ile ayrıldı. cis-izomer (7A): 26 mg (%10); SFC tutulma süresi= 7.11 dakika; ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13-7.13(d,1H),6.69(d,1H),4.93-4.86(m,1H),3.91-3.87(m,1H),3.71-3.65(m,1H),3.37-3.33(m,3H),2.77-2.75(m,2H),2.68(s,2H),2.41-2.36(m,2H),2.26-2.21(m,2H),1.34(m,3H). $C_{18}H_{24}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 388.168, bulunan (M + H$^-$); 389.1. trans-izomer (7B) 24 mg (%10); SFC tutulma süresi= 11.35 dakika; ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.14(d,1H),6.69(d,1H),4.93-4.86(m,1H),3.96-3.86(m,1H),3.72-3.65(m,1H),3.36-3.31(m,3H),2.77-2.75(m,2H),2.71(s,2H),2.34-2.26(m,6H),1.33(m,3H). $C_{18}H_{24}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 388.168, bulunan (M + H$^-$); 389.0.

Cis- ve trans-3-(siyanometil)-3-metilsiklobutansülfonil kloridlerin karışımı, şu şekilde hazırlandı:

Adım 1: 1-Metil-3-metilensiklobutankarbonitril

Tetrahidrofuran (200 mL) içinde 3-metilensiklobutankarbonitril (35.0 g, 373.0 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye lityum bis(trimetilsilil)amid (450 mL, 1M) -78°C'de damlalar halinde ilave edildi. Çözelti, 1 saat süreyle -78°C'de karıştırıldı ve reaksiyona iyodometan (30 mL, 448 mmol) ilave edildi. 1 saat sonra karışım, oda sıcaklığına ısıtıldı ve bir gece süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, sulu amonyum klorid (380 mL) ile söndürüldü ve metil tert-butil eter (3 x 400 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, indirgenmiş basınç altında damıtma yoluyla saflaştırılarak başlıktaki bileşik (20 g, %50) berrak

bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.90-4.89(m,2H),3.24-3.20(m,2H),2.67-2.62(m,2H),1.50(s,3H).

Adım 2: 1-Metil-3-metilensiklobutankarboksilik asit

Su (50 mL) ve etanol (50 mL) içinde 1-metil-3-metilensiklobutankarbonitril (10.0 g, 93.3 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye potasyum hidroksid (25.6 g, 466.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflaksa kadar ısıtıldı ve bir gece süreyle karıştırıldı. Etanol indirgenmiş basınç altında çıkarıldı ve çözelti, 10°C'nin altına soğutuldu, konsantre hidroklorik asit ile pH 1'e asitlendi. Sulu faz, etil asetat (3 x 150 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (9 g, %77) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ11.90(s,1H),4.88-4.85(m,2H),3.23-3.17(m,2H),2.53-2.41(m,2H),1.45(s,3H).

Adım 3: Etil 1-metil-3-metilensiklobutankarboksilat

Diklorometan (30 mL) içinde 1-metil-3-metilensiklobutankarboksilik asit (6 g, 47.6 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 0°C'de tiyonil klorid (11.0 mL, 143 mmol) damlalar halinde ilave edildi. Çözelti, 0°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı. Çözeltiye üç damla N,N-dimetilformamid ilave edildi. Çözelti, 0°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı. Solvent buharlaştırıldı ve tortuya diklorometan (20 mL) ve etanol (125 mL) ilave edildi. Elde edilen çözelti, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Solvent buharlaştırıldı ve tortuya su (20 mL) ilave edildi. Sulu tabaka, diklorometan (4 x 20 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (20:1 ila 10:1)

ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (5 g, %68) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.85-4.83(m,2H),4.17-4.12(m,2H),3.18-3.12(m,2H),2.48-2.42(m,2H),1.41(s,3H),1.27-1.23(m,3H).

Adım 4: (1-Metil-3-metilensiklobutil)metanol

Tetrahidrofuran (50 mL) içinde etil 1-metil-3-metilensiklobutankarboksilat (4.55 g, 29.5 mmol) lityum alüminyum hidrid (2.8 g, 72 mmol) ihtiva eden bir karışım, bir gece süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına $Na_2SO_410H_2O$ (3.7 g, 11.5 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım, 1 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Katılar filtreleme yoluyla çıkarıldı ve filtrat vakum altında konsantre edildi. Tortu, diklorometan (3 x 50 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik özütler, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (2.6 g, %79) renksiz bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.79-4.78(m,2H),3.48(s,2H),2.53-2.48(m,2H),2.36-2.27(m,2H),1.16(s,3H).

Adım 5: (1-Metil-3-metilensiklobutil)metil 4-metilbenzensülfonat

Bu bileşik, Örnek 4, Adım 4 uygulanarak, (3-hidroksisiklobutil)asetonitril yerine (1-metil-3-metilensiklobutil)metanol ikame edilerek hazırlandı. Ham bileşik, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (20:1 ila 4:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (%70) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.79(d,2H),7.34(d,2H),4.79-4.78(m,2H),3.90(s,2H),2.51-2.47(m,2H),2.44(s,3H),2.35-2.31(m,2H),1.15(s,3H).

Adım 6: (1-Metil-3-metilensiklobutil)asetonitril

(1-Metil-3-metilensiklobutil)metil 4-metilbenzensülfonat (2.5 g, 9.4 mmol), potasyum siyanid (1.3 g, 19 mmol) ve N,N-dimetilformamid (8mL) ihtiva eden bir karışım, bir gece süreyle 70°C'de karıştırıldı. Karışıma su (10 mL) ve metil tert-butil eter (20 mL) ilave edildi ve organik tabaka ayrıldı. Sulu faz, metil tert-butil eter (3 x 30 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sulu doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (15 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (10:1 ila 5:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (1.1 g, %97) açık kahverengi bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.88-4.87(m,2H),2.62-2.54(m,2H),2.50(s,2H),1.33(s,3H).

Adım 7: (1-Metil-3-oksosiklobutil)asetonitril

Ozon gazı, diklorometan (30 mL) içinde (1-metil-3-metilensiklobutil)asetonitril (1.08 g, 8.91 mmol) ihtiva eden bir çözelti içinden -78°C'de 10 dakika süreyle balonlandı. Çözelti nitrojen gazı ile arındırıldıktan sonra çözeltiye dimetilsülfid (10 mL) damlalar halinde -78°C'de ilave edildi. Çözelti 30 dakika süreyle -78°C'de karıştırıldı ve solvent indirgenmiş basınç altında çıkarıldı. Ham ürün, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (20:1 ila 8:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (920 mg, %84) renksiz bir yağ halinde elde edildi.^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.11-3.06(m,2H),2.96-2.91(m,2H),2.69(s,2H),1.53(s,3H).

Adım 8: (3-Hidroksi-1-metilsiklobutil)asetonitril

Tetrahidrofuran (15 mL) içinde (1-metil-3-oksosiklobutil)asetonitril (400 mg, 3.25 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye sodyum borohidrid (246 mg, 6.5 mmol) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırıldı. Aseton (2 mL) ilave edildi ve sonra solvent buharlaştırıldı. Tortuya su (10 mL) ilave edildi ve sulu faz, diklorometan (4 x 15 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (10:1 ila 1:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (300 mg, %74) renksiz bir yağ halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.38-4.34(m,2H),2.46-2.27(m,4H),1.94-1.86(m,2H),1.33-1.12(m,3H).

Adım 9: 3-(Siyanometil)-3-metilsiklobutil 4-metilbenzensülfonat

Bu bileşik, Örnek 7, Adım 5 uygulanarak, (1-metil-3-metilensiklobutil)metanol yerine (3-hidroksi-1-metilsiklobutil)asetonitril ikame edilerek hazırlandı. Ham bileşik, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (20:1 ila 4:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (%36) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.77(d,2H),7.35(d,2H),4.89-4.81(m,1H),2.45(s,3H),2.43-2.34(m,3H),2.26-2.21(m,1H),2.15-2.11(m,2H),1.33(s,3H).

Adım 10: S-[3-(Siyanometil)-3-metilsiklobutil]etantiyoat

Bu bileşik, %89 verimle (ham), Örnek 4, Adım 5'in prosedürü uygulanarak, 3-(siyanometil)siklobutil 4-metilbenzen-sülfonat yerine 3-(siyanometil)-3-metilsiklobutil 4-metilbenzensülfonat ikame

edilerek hazırlandı. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.12(s,1H),2.46-2.30(m,4H),2.19(s,2H),1.29(s,1H)1.26-1.24(m,1H),1.18-1.14(m,1H),1.13(s,3H).

Adım 11: 3-(Siyanometil)-3-metilsiklobutansülfonil klorid

Bu bileşik, Örnek 4 Adım 6 uygulanarak, S-[3-(siyanometil)-siklobutil] etantiyoat yerine S-[3-(siyanometil)-3-metilsiklobutil] etantiyoat ikame edilerek hazırlandı. Ham bileşik, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (90:10 ila 30:70) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (%66) sarı bir sıvı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.45-4.38(m,1H),2.67-2.55(m,4H),2.46-2.40(m,2H),1.42-1.40(m,3H).

Örnek 8:

4-Siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}piridin-2-sülfonamid

Adım 1: 2-(Benziltiyo)izonikotinonitril

Mineral yağ içinde %60'lık bir sodyum hidrid süspansiyonu (8.36 g, 210.0 mmol), tetrahidrofuran (100 mL) içinde süspanse edildi. Sonra tetrahidrofuran (50 mL) içinde benzil merkaptan (21.5 g, 173 mmol) ihtiva eden bir çözelti damlalar halinde ilave edildi. İlave sırasında koyu bir bulamaç oluştu. 4-Siyano-2-kloropiridin (12.5 g, 90.2 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım, 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Su ile dikkatle söndürüldükten sonra karışım, su ve dietil eter arasında bölündü. Eter tabakası, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandı, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortuya heptan ilave edilirken katılar hızla oluştu. Katılar filtreleme yoluyla toplandı,

heptan ile yıkandı ve kurutularak (33.02 g, %84) başlıktaki bileşik, tam beyaz olmayan bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.61(d,1H),7.25-7.46(m,6H),7.16-7.22(m,1H),4.47(s,2H). $C_{13}H_{10}N_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 226.056, bulunan ($M + H^+$); 227.1.

Adım 2: 4-siyanopiridin-2-sülfonil klorid

Diklorometan (139 mL) ve su (31 mL) içinde 2-(benziltiyo)izonikotinonitril (8.92 g, 39.4 mmol) ihtiva eden, mekanik olarak karıştırılan bir karışıma sülfüril klorid (22.5 mL, 278 mmol) damlalar halinde ilave edilirken karışımın sıcaklığı 3°C'nin altında tutuldu. İlave işlemi tamamlandıktan sonra karışım, 30 dakika süreyle karıştırıldı ve bir buz banyosu içinde soğutmaya devam edildi. Bir su (50 mL) ve buz (20 g) bulamacı ilave edildi. Sulu faz, iki kez diklorometan ile özümlendi. Birleştirilmiş özütler, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edilerek başlıktaki ham bileşik elde edildi.

Adım 3:

4-Siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}piridin-2-sülfonamid

N,N-dimetilformamid (10 mL) içinde 4-siyanopiridin-2-sülfonil klorid (9.7 g, 47.9 mmol) ihtiva eden bir çözelti, N,N-dimetilformamid (90 mL) içinde cis-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid (8.0 g, 36.8 mmol) ve 4-dimetilaminopiridin (150 mg, 0.03 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye oda sıcaklığında ilave edildi. Diizopropiletilamin (13 mL, 77 mmol) ilave edildi ve elde edilen karışım, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Karışım, etil

asetat (200 mL) ile seyreltildi ve sulu doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edildi. Çökelen katıları çözmek için su ilave edildi. Sulu faz üç kez etil asetat ile özümlendi. Birleştirilen organik özütler, dört kez brin ile yıkandı, susuz magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve indirgenmiş basınç altında konsantre edildi. Tortuya 1:1'lik bir etil asetat ve heksan karışımı ilave edildi. Katılar filtreleme yoluyla toplandı ve sonra diklorometan ve minimum miktarda metanol içinde çözüldü. Elde edilen çözelti, diklorometan içinde %5'lik metanol çözeltisi ile elüte edilerek bir silika jel tıpasından geçirildi. Solventler buharlaştırılarak bir katı elde edildi, buna da diklorometan içinde %10'luk bir metanol çözeltisi ilave edildi. Karışım kısa bir süre karıştırıldı ve sonra bir gece süreyle beklemeye bırakıldı. Katılar filtre edildi, diklorometan ile yıkandı ve kurutularak başlıktaki bileşik (5.58 g, %39) tam beyaz olmayan bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.62(br.s.,1H),9.02(d,1H),8.52(d,1H),8.38(s,1H),8.17(dd,1H),8.07(s,1H),7.10-7.15(m,1H),6.59(dd,3.41Hz,1H),4.80-4.91(m,1H),3.58-3.71(m,1H),3.19(s,3H),2.25-2.36(m,2H),2.10(m,2H). $C_{17}H_{17}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 383.116, bulunan ($M + H^-$); 384.1.

Örnek 9:

3-(1-Hidroksi-1-metiletil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid

Adım 1:

Metil 3-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}amino)-sülfonil]benzoat

N,N-dimetilformamid (100 mL) içinde cis-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-

d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid (1.8 g, 8.29 mmol) ihtiva eden bir süspansiyona trietilamin (6.7 mL, 49 mmol) 0°C'de kısımlar halinde ilave edildi. Metil 3-(klorosülfonil)benzoat (2.3 g, 9.9 mmol) 0°C'de ilave edildi. Elde edilen karışım, oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırıldı. Solvent vakum altında çıkarıldı. Tortu, diklorometan içinde bir metanol gradyanı (%3 ila %10) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (1.6 g, %47) sarı bir katı halinde elde edildi.

Adım 2:

3-(Hidroksimetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid

Tetrahidrofuran (120 mL) içinde metil 3-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}amino)sülfonil]benzoat (800 mg, 1.92 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye lityum alüminyum hidrid (0.25 g, 6.7 mmol) 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon 25°C'ye ısıtıldı ve 3 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon su (2 mL) ile söndürüldü ve 15 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı filtre edildi. Filtre keki, tetrahidrofuran (50 mL) içinde karıştırıldı ve tekrar filtre edildi. Birleştirilen filtrat, kuruyana kadar konsantre edilerek başlıktaki bileşik (430 mg, %58) sarı bir katı halinde elde edildi.

Adım 3:

3-Formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}benzensülfonamid

Kloroform (50 mL) ve metanol (5 mL) içinde 3-(hidroksimetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid (400 mg, 1.03 mmol) ihtiva

eden bir çözeltiye manganez dioksid (0.89 g, 10.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 25°C'de bir gece süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı filtre edildi ve filtre keki, kloroform (3 x 25 mL) ile yıkandı. Birleştirilen filtratlar konsantre edildi. Tortu, diklorometan içinde bir metanol gradyanı (%2 ila %8) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (240 mg, %60) bir yağ halinde elde edildi.

Adım 4:

3-(1-Hidroksietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid

Tetrahidrofuran (20 mL) içinde 3-formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid (260 mg, 0.68 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye metilmagnezyum bromid (1.8 mL, 5.4 mmol) 0°C'de nitrojen altında ilave edildi. Reaksiyon, 25°C'de bir gece süreyle karıştırıldı ve sonra sulu amonyum klorid (10 mL) ile söndürüldü. Reaksiyon karışımı, etil asetat (3 x 25 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (60 mg, %22) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.6(s,1H),8.08(s,1H),8.03(d,1H),7.86(s,1H),7.70(m,1H),7.55(m,2H),7.15(m,1H),6.61(m,1H),5.44(m,1H),4.85(m,1H),3.56(m,1H),3.18(s,3H),2.18(m,2H),2.04(m,2H),1.32(d,3H). $C_{19}H_{23}N_5O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 401.152, bulunan ($M + H^-$); 402.2.

Adım 5:

3-Asetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}benzensülfonamid

Kloroform (30 mL) ve metanol (5 mL) içinde 3-(1-hidroksietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid (60 mg, 0.15 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye manganez dioksid (190 mg, 2.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 45°C'de bir gece süreyle karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı filtre edildi ve filtre keki, kloroform (3 x 25 mL) ile yıkandı. Birleştirilen filtratlar konsantre edildi. Tortu, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (15 mg, %25) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.58(s,1H),8.31(s,1H),8.21(m,2H),8.16(m,2H),7.76(m,1H),7.09(d,1H),6.56(s,1H),4.82(m,1H),3.54(m,1H),3.14(s,3H),2.81(m,3H),2.26(m,2H),1.98(m,2H). $C_{19}H_{21}N_5O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 399.136, bulunan ($M + H^+$); 400.1.

Adım 6:

3-(1-Hidroksi-1-metiletil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid

Tetrahidrofuran (20 mL) içinde 3-asetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}benzensülfonamid (240 mg, 0.58 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye metilmagnezyum bromid (2.4 mL, 7.2 mmol) 0°C'de nitrojen altında ilave edildi. Reaksiyon, 25°C'de 2 saat süreyle karıştırıldı ve sulu amonyum klorid çözeltisi (10 mL) ile söndürüldü. Reaksiyon karışımı, etil asetat (3 x 25 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde

kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (101 mg, %42) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.6(s,1H),8.05(s,1H),7.97(m,2H),7.67(m,2H),7.52(m,1H),7.12(m,1H),6.57(m,1H),5.29(s,1H),4.85(m,1H),3.53(m,1H),3.15(s,3H),2.24(m,2H),1.98(m,2H),1.44(s,6H). $C_{20}H_{25}N_5O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 415.168, bulunan (M + H$^-$); 416.0.

Referans Örnek 10:

1-Siklopropil-N-{trans-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid

Bu bileşik, benzil [trans-3-(metilamino)-siklobutil]karbamattan (Örnek 1, Adım 1) başlayarak ve Örnek 1, Adım 2 ve 3 için tarif edilenlere benzer prosedürlere göre sentezlenerek trans-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid elde edildi. THF (10 mL) içinde elde edilen hidrokloride (60 mg, 0.28 mmol), potasyum karbonat (76 mg, 0.55 mmol), H2O (5 mL) ve siklopropilmetansülfonil klorid (52 mg, 0.33 mmol) ilave edildi. Karışım, iki saat süreyle karıştırıldı, diklorometan ile seyreltildi, brin ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre ve konsantre edildi. Ham ürün, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik, beyaz bir katı halinde (7 mg; %8) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.14(s,1H),7.16(d,1H,),6.72(d,1H),5.44-5.40(m,1H),4.07-4.06(m,1H),3.41(s,3H),3.01-2.99(m,2H),2.81-2.74(m,2H),2.54-2.49(m,2H),1.15-1.13(m,1H),0.720-0.69(m,2H),0.42-0.41(m,2H). $C_{15}H_{21}N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 335.142, bulunan (M + H+); 336.1.

Referans Örnek 11:

N-{(1S,3R)-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklopentil}propan-1-sülfonamid

Bu bileşik, Örnek 10 uygulanarak ve benzil [trans-3-(metilamino)-siklobutil]karbamat yerine (1S,3R)-N-benzil-N'-metilsiklopentan-1,3-diamin, trans-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid yerine (1R,3S)-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il- siklopentan-1,3-diamin hidroklorid ve siklopropilmetansülfonil klorid yerine propan-1-sülfonil klorid ikame edilerek hazırlanarak başlıktaki bileşik tam beyaz olmayan bir katı halinde (%11) elde edildi. Ham bileşik, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.08(s,1H),7.08(s,1H,),6.65(s,1H),5.27-5.23(m,1H),3.81-3.76(m,1H),3.31(s,3H),2.33-2.29(m,1H),2.13-2.04(m,1H),1.98-1.92(m,2H),1.82-1.75(m,4H),1.06(t,3H),0.42-0.41(m,2H).

$C_{15}H_{23}N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 337.157, bulunan ($M + H^+$); 337.8.

(1S,3R)-N-benzil-N'-metil-siklopentan-1,3-diamin, şu şekilde hazırlandı:

Adım 1: Benzil[(1R,3S)-3-aminosiklopentil]karbamat

Trifloroasetik asit (15 mL, 190 mmol), diklorometan (75 mL) içinde benzil tert-butil (1R,3S)-siklopentan-1,3-diilbis-karbamat (WO2011/086053A1'de tarif edildiği gibi hazırlanır) (5.02 g, 15.0 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon, 2 saat süreyle karıştırıldı ve sonra konsantre edilerek başlıktaki bileşik kahverengi bir yağ halinde (6.70 g, ham) elde edildi.

Adım 2: Benzil [(1R,3S)-3-(benzilamino)siklopentil]karbamat

Sodyum triasetoksihidroborat (4.38 g, 20.0 mmol), diklorometan (75 mL) içinde benzil [(1R,3S)-3-aminosiklopentil]karbamat (5.23 g, 15.0 mmol) ve benzaldehid (1.7 mL, 16.0 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye oda sıcaklığında ilave edildi. Karışım, 21 saat süreyle karıştırıldı ve sonra sulu 1 M sodyum hidroksid çözeltisi (75 mL) ilave edilerek çözelti bazik hale getirildi. Sulu tabaka, diklorometan (2 x 25 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, brin (50 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, bir diklorometan ve metanol karışımı (100:0 ila 88:12) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik sarı bir yağ halinde (3.47 g, %71) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.35-7.31(m,5H),7.30-7.26(m,5H),5.07(s,2H),4.17-4.07(m,1H)3.76-3.68(m,2H),3.27-3.20(m,1H),2.02-1.51(m,6H).

Adım 3: (1S,3R)-N-Benzil-N'-metilsiklopentan-1,3-diamin

Lityum alüminyum hidrid (1.02 g, 26.9 mmol), tetrahidrofuran (70 mL) içinde benzil [(1R,3S)-3-(benzilamino)siklopentil]karbamat (3.47 g, 10.7 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye kısımlar halinde oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon, 3.5 saat süreyle reflaksa ısıtıldı. Karışım daha sonra bir buz banyosunda soğutuldu ve sırayla su (1.0 mL), sulu %15 sodyum hidroksid çözeltisi (1.0 mL) ve su (3.0 mL) ile söndürüldü. Süspansiyon, etil asetat ile seyreltildi ve Celite içinden filtre edildi. Filtrat konsantre edildi ve tortu, sulu 0.5 M hidroklorik asit çözeltisi içine alındı. Karışım, dietil eter (2 x 20 mL) ile yıkandı ve sulu çözelti, sodyum hidroksid ile bazik (pH~11) yapıldı. Elde edilen karışım, diklorometan (3 x 25 mL) ile özümlendi. Birleştirilen

organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, bir diklorometan ve metanol karışımı (90:10) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik sarı bir yağ halinde (204 mg, %9) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.33-7.20(m,5H),3.74(s,2H),3.19-3.13(m,1H),3.08-3.02(m,1H)2.39(s,3H),2.09-2.03(m,1H),1.87-1.81(m,2H),1.67-1.54(m,2H),1.46-1.39(m,1H). $C_{13}H_{20}N_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 204.163, bulunan ($M + H^-$); 205.1.

Örnek 12:

1-(3,3-Diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid

Adım 1:

Benzil [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]karbamat

4-Kloro-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin (15 g, 48.7 mmol) ve benzil [cis-3-(metilamino)siklobutil]karbamat (17.2 g, 63.5 mmol); izopropil alkol (180 mL) ve diizopropiletilamin (28 mL, 161 mmol) ile karıştırıldı. Elde edilen bulamaç, 75°C'de 6 saat süreyle ısıtıldı. Reaksiyon, oda sıcaklığına soğutuldu, filtre edildi, izopropil alkol (150 mL) ile yıkandı ve bir fırın içinde 50°C'de kurutularak başlıktaki bileşik (23.5 g, %95) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.38(s,1H),8.03(d,2H),7.45(d,1H),7.38-7.28(m,4H),7.26(s,1H),7.25(d,1H),6.61(d,1H),5.08(s,2H),4.96(d,1H),4.77(m,1H),3.88(m,1H),3.23(s,3H),2.71(m,2H),2.36(s,3H),2.18(m,2H).

Adım 2:

cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}siklobutan-1,3-diamin dihidrobromid

Benzil [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]karbamat (15.2 g, 30.1 mmol), etil asetat (45 mL) ve asetik asit (45 mL) içinde süspanse edildi. Bulamaca, asetik asit içinde 4M'lik bir HBr çözeltisi (45 mL, 180 mmol) yavaş yavaş ilave edilirken sıcaklık 25°C'nin altında tutuldu. Elde edilen bulamaç, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Katılar filtreleme yoluyla toplandı, etil asetat (450 mL) ile yıkandı ve 40°C'de kurutularak başlıktaki bileşik (16 g; %100) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.31(s,1H),8.20(s,2H),7.97(d,2H),7.72(d,1H),7.44(d,2H),7.08(d,1H),4.93(m,1H),3.54(m,1H),3.30(s,3H),2.50(m,4H),2.35(s,3H).

$C_{18}H_{21}N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 371.142, bulunan ($M + H^+$); 372.1.

Adım 3: ({[(3,3-Diflorosiklobutil)metil]tiyo}metil)benzen

(3,3-Diflorosiklobutil)metil 4-metilbenzensülfonat (bakınız WO2010/032200A1) (4 g, 14.5 mmol), benzil imidotiyokarbamat (3.53g, 17.4 mmol), sodyum hidroksid çözeltisi (1.45 g, 36.2 mmol, 16 mL su içinde çözülmüş) ve N,N-dimetilformamid (16 mL) ihtiva eden bir karışım, 60°C'de 16 saat süreyle karıştırıldı. Su (40 mL) ve etil asetat (150 mL) ilave edildi. Organik tabaka, su (40 mL) ile yıkandı, ayrıldı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (100:0 ila 95:5) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (3.2 g, %81) renksiz bir yağ halinde elde edildi.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.34-7.24(m,5H),5.71(s,2H),2.71-2.61(m,2H),2.57-2.55(m,2H),2.30-2.14(m,3H).

Adım 4: (3,3-Diflorosiklobutil)metansülfonil klorid

Bu bileşik, Örnek 8 Adım 2'nin prosedürü uygulanarak ve 2-(benziltiyo)izonikotinonitril yerine S-[3-(siyanometil)- 3-metilsiklobutil] etantiyoat ikame edilerek hazırlanarak başlıktaki bileşik renksiz bir yağ halinde (%93) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$,):δ3.88-3.86(m,2H),3.03-2.94(m,3H),2.61-2.49(m,2H).

Adım 5:

1-(3,3-Diflorosiklobutil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonamid

10 mL diklorometan içinde (3,3-diflorosiklobutil)metansülfonil klorid (2.5 g, 12.19 mmol) ihtiva eden bir çözelti, diklorometan (150 mL) içinde cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}siklobutan-1,3-diamin dihidrobromid (3.25 g, 6.10 mmol) ve trietilamin (3.08 g, 30.49 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 0°C'de 15 dakika boyunca damlalar halinde ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 4 saat süreyle karıştırıldı. Su (50 mL) ilave edildi ve organik tabaka ayrıldı. Sulu tabaka, diklorometan (2 x 150 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar ayrıldı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Ham bileşik, bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 90:10) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (2.0 g, %61) elde edildi. $C_{23}H_{27}F_2N_5O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 539.147, bulunan ($M + H^+$); 540.1.

Adım 6:

1-(3,3-Diflorosiklobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid

Etanol (40 mL) ve su (20 mL) içinde 1-(3,3-diflorosiklobutil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)-sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonamid (2 g, 3.71 mmol) ve lityum hidroksid monohidrat (780 mg, 18.6 mmol) ihtiva eden bir çözelti, 60°C'de 4 saat süreyle karıştırıldı. Etanol buharlaştırıldı ve geri kalan sulu tabaka, pH 7'ye hidroklorik asit ile nötralize edildi ve ardından diklorometan (2 x 200 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu, filtre ve konsantre edildi ve preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (800 mg, %56) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.15(s,1H),8.13(s,1H),7.16-7.15(m,1H),6.73-6.62(m,1H),4.95-4.88(m,1H),3.73-3.71(m,1H),3.38(s,3H),3.28-3.26(m,2H),2.87-2.78(m,4H),2.63-2.61(m,1H),2.56-2.48(m,2H),2.35-2.28(m,2H). $C_{16}H_{21}F_2N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 385.138, bulunan (M + H$^+$); 386.1.

Aşağıdaki bileşikler, Örnek 13-14, cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sülfonil]- 7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}siklobutan-1,3-diamin dihidrobromidden (Örnek 12, Adım 2), Örnek 12, Adım 5'te tarif edilene benzer şekilde, (3,3-diflorosiklobutil)metansülfonil klorid yerine gösterilen sülfonil klorid ikame edilerek ve Örnek 12, Adım 6'da gösterilen koruma giderme yöntemi kullanılarak hazırlandı.

Örnek 13:

3,3-Difloro-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}siklobutansülfonamid

Bu bileşik, 3,3-diflorosiklobutansülfonil klorid kullanılarak PCT

Yayını No. WO2011/068881'deki prosedür ile hazırlandı. Ham bileşik, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (80:20 ila 10:90) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik tam beyaz olmayan bir katı halinde (2 adımda %22) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13(d,1H),6.70(d,1H),4.86-4.81(m,1H),3.78-3.72(m,2H),3.35(s,3H),3.01-2.93(m,4H),2.78-2.76(m,2H),2.32-2.25(m,2H).$C_{15}H_{19}F_2N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 371.123, bulunan (M + H^+); 372.1.

Ornek 14:

1-Siklopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metansülfonamid

Bu bileşik, beyaz bir katı halinde siklopropilmetansülfonil klorid (2 adımda %73) kullanılarak hazırlandı. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.64(br.s.,1H),8.11(s,1H),7.53(d,1H),7.12-7.19(m,1H),6.64(m,1H),4.84-4.97(m,1H),3.54-3.70(m,1H),3.26(s,3H),2.93(d,2H),2.55-2.66(m,2H),2.29-2.22(m,2H),0.96-1.09(m,1H),0.53-0.64(m,2H),0.29-0.39(m,2H). $C_{15}H_{19}F_2N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 335.142, bulunan (M + H^+); 336.0.

Referans Ornek 15:

1-Sikopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}azetidin-3- sülfonamid

Adım 1:

tert-Butil 3-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]amino}sülfonil)azetidin-1-

karboksilat

cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}siklobutan-1,3-diamin dihidrobromid (7.0 g, 18.8 mmol), fazla sulu 1N sodyum hidroksid çözeltisi içinde 3 dakika süreyle karıştırılarak ve sonra diklorometan içine özümlenerek serbest bazlı hale getirildi. Organik tabaka, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Geri kalan serbest baz, diklorometan (200 mL) içine alındı, 0°C'ye soğutuldu ve trietilamin (13 mL, 94 mmol) ve tert-butil 3-(klorosülfonil)azetidin-1-karboksilat ile işleme tabi tutuldu. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 dakika süreyle karıştırılmaya bırakıldı. Ham karışım, su ve brin ile yıkandı, sonra sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek ham ürün beyaz bir katı halinde elde edildi. Katı, bir diklorometan ve dietil eter karışımı ile kristalleştirilerek başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (9.61 g, %90) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.19(s,1H),7.92-8.01(m,2H),7.54(d,1H),7.35(d,2H),6.86(d,1H),4.76-4.65(m,1H),4.18(br.s.,2H),3.99-4.10(m,3H),3.66-3.78(m,1H),3.25(s,3H),2.64-2.78(m,2H),2.37(s,3H),2.10-2.25(m,2H),1.41(s,9H). $C_{26}H_{34}N_6O_6S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 590.198, bulunan; ($M + H^+$); 591.45.

Adım 2:

N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]azetidin-3-sülfonamid

Asetil klorid (0.20 mL, 2.8 mmol), susuz diklorometan (18 mL) ve metanol (7 mL) içinde tert-butil 3-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-

il}amino)siklobutil]amino}sülfonil)azetidin-1-karboksilat (1.64 g, 2.78 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Beyaz çökelti filtre edilerek çıkarıldı ve doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) içine alındı. Elde edilen çözelti, diklorometan (3 x 20 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (810 mg, %60) beyaz bir katı halinde elde edildi. $C_{21}H_{26}N_6O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle), 490.146, bulunan ($M + H^+$); 491.0.

Adım 3:

1-Siklopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]azetidin-3-sülfonamid

N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]azetidin-3-sülfonamid (810 mg, 1.65 mmol), metanol (10 mL), moleküler elek ve [(1-etoksisiklopropil)oksi](trimetil)silan (0.53 mL, 2.64 mmol), kapatılabilen bir reaksiyon kabı içinde birleştirildi. Kap, nitrojen ile arındırıldı ve asetik asit (1.28 mL, 8.26 mmol) ilave edildi. Kap kapatıldı ve sonra 80°C'de 2 saat süreyle ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına soğuduktan sonra sodyum siyanoborohidrid (273 mg, 4.13 mmol) ilave edildi. Kap yeniden kapatıldı ve 40°C'ye 1.5 saat süreyle yavaş yavaş ısıtıldı. Ham karışım, metanol ile durulanarak bir Celite yatağı üzerinde filtre edildi. Filtrat konsantre edildi ve tortu, sulu doymuş bir sodyum bikarbonat çözeltisi içine alındı. Elde edilen çözelti, diklorometan (5 x 20 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (576 mg, %74) beyaz bir katı halinde elde

edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.23(s,1H),7.95-8.05(m,2H),7.58(d,1H),7.39(d,2H),6.90(d,1H),4.69-4.83(m,1H),3.94-4.09(m,1H),3.65-3.75(m,3H),3.54-3.64(m,2H),3.29(s,3H),2.67-2.79(m,2H),2.41(s,3H),2.15-2.29(m,2H),2.02-2.15(m,1H),0.43-0.51(m,2H),0.29-0.39(m,2H). $C_{24}H_{30}N_6O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 530.177, bulunan (M + H^+); 531.0.

Adım 4:

1-Siklopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}azetidin-3-sülfonamid

Su (5 mL) içinde sesyum karbonat (976 mg, 3.0 mmol) ihtiva eden bir çözelti, etanol (10 mL) içinde 1-siklopropil- N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]azetidin-3-sülfonamid (530 mg, 1.0 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon karışımı, reflaksa kadar 16 saat süreyle ısıtıldı. Solvent çıkarıldıktan sonra geri kalan materyal, su içine alındı ve bir diklorometan ve metanol karışımı (96:4; 3 x 10 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham katı, metanolden kristalleştirilerek başlıktaki bileşik (225 mg, %59) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.10(s,1H),7.09(d,1H),6.66(d,1H),4.88-4.80(m,1H),4.03-3.96(m,1H),3.73-3.65(m,3H),3.61-3.57(m,2 H),3.32(s,3H),2.77-2.68(m,2H),2.28-2.19(m,2H),2.08-2.03(m,1H),0.46-0.41(m,2H),0.34-0.31(m,2H). $C_{17}H_{24}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 376.168, bulunan (M + H^+); 377.0.

Örnek 16:

N-(Siklopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutilsülfamid

Adım 1:

N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-2-okso-1,3-oksazolidin-3-sülfonamid

Diklorometan (150 mL) içinde klorosülfonil izosiyanat (1.76 mL, 20.6 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, diklorometan (80 mL) içinde 2-bromoetanol (1.43 mL, 20.6 mmol) ihtiva eden bir çözelti 0°C'de damlalar halinde ilave edildi. 0°C'de 30 dakika sonra kuru diklorometan (80 mL) içinde cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}siklobutan-1,3-diamin dihidrobromid (11.0 g, 20.6 mmol) ve trietilamin (10.42 g, 103.2 mmol) ihtiva eden bir çözelti, damlalar halinde ilave edildi ve reaksiyon karışımı, bir gece süreyle oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi, diklorometan (1 L) içinde çözüldü, sulu 1M hidroklorik asit çözeltisi (2 x 800 mL) ve brin (500 mL) ile yıkandı. Çözelti, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (8.5 g, %79) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.22(s,1H),8.00(d,2H),7.58(d,1H),7.38(d,2H),6.91(d,1H),4.88(m,1H),4.45-4.41(m,2H),4.06-4.02(m,2H),3.75(m,1H),3.29(s,3H),2.72-2.69(m,2H),2.40(s,3H);2.30-3.27(m,2H). $C_{21}H_{24}N_6O_6S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 520.120, bulunan ($M + H^+$); 521.4.

Adım 2:

N-(Siklopropilmetil)-N'-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]sülfamid

Asetonitril (3 mL) içinde N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-

7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-2-okso-1,3-oksazolidin-3-sülfonamid (150 mg, 0.29 mmol), siklopropanmetilamin (51 mg, 0.72 mmol) ve trietilamin (116 mg, 1.15 mmol) ihtiva eden bir çözelti, 15 dakika süreyle 100°C'de mikrodalga ısıtması kullanılarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı konsantre edilerek başlıktaki ham bileşik (146 mg, %100 ham verim) sarı bir yağ halinde elde edildi. $C_{22}H_{28}N_6O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 504.161, bulunan ($M + H^+$); 505.2.

Adım 3:

N-(Siklopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}sülfamid

Etanol (5 mL) ve su (2.5 mL) içinde N-(siklopropilmetil)-N'-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]sülfamid (146 mg, 0.29 mmol), lityum hidroksid monohidrat (48 mg, 1.15 mmol) ihtiva eden bir çözelti, 100°C'de 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon karışımı, vakum altında konsantre edildi ve ham ürün, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (14 mg, %14) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.12(s,1H),7.13(d,1H),6.90(d,1H),4.90-4.86(m,1H),3.63-3.59(m,1H),3.37(s,3H),2.85-2.83(m,2H),2.78-2.71(m,2H),2.33-2.26(m,2H),1.05-1.03(m,1H),0.57-0.52(m,2H);0.30-0.25(m,2H). $C_{15}H_{22}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 350.152, bulunan ($M + H^+$); 351.2.

Aşağıdaki bileşikler, Örnek 17-18, N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-

2-okso-1,3-oksazolidin-3-sülfonamidden (Örnek 16, Adım 1), Örnek 16, Adım 2'de tarif edilene benzer şekilde, siklopropanmetilamin yerine gösterilen amin ikame edilerek ve Örnek 16, Adım 3'te gösterilen koruma giderme yöntemi kullanılarak hazırlandı.

Örnek 17A ve 17B:

(R)- ve (S)-3-Siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}pirolidin-1-sülfonamid

Bu bileşikler, rasemik pirolidin-3-karbonitril hidroklorid kullanılarak hazırlandı. Ham rasemik karışım, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak beyaz bir katı (60 mg, 2 adımda %52) elde edildi. Enantiyomerler, süperkritik akışkan kromatografisi ile ayrıldı.

Enantiyomer A (17A): 24 mg (%21): ^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.13(s,1H),7.13(d,J=3.2Hz,1H),6.69(d,1 H,J=3.6Hz,1H),4.87-4.84(m,1H),3.73-3.67(m,1H),3.65-3.57(m,1H),3.53-3.50(m,2H),3.48-3.44(m,2 H),3.405(s,3H), 2.77-2.75(m,2H),2.42-2.20(m,4H). $C_{16}H_{21}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 375.148, bulunan ($M + H^-$); 376.1.

Kiral HPLC tutulma süresi= 5.16 dakika.

Enantiyomer B (17B): 25 mg (%21).

^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.13(s,1H),7.13(d,J=3.2Hz,1H),6.69(d,1H,J=3.6Hz,1H),4.87-4.84(m,1H),3.73-3.67(m,1H),3.65-3.57(m,1H),3.53-3.50(m,2H),3.48-3.44(m,H),3.405(s,3H),2.77-2.75(m,2H),2.42-2.20(m,4H). $C_{16}H_{21}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 375.148,bulunan ($M + H^+$); 376.1.

Kiral HPLC tutulma süresi= 5.16 dakika.

Ornek 18:

2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}2,6-dihidropirolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sülfonamid

Bu bileşik, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirolo[3,4-c]pirazol hidroklorid kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik, tam beyaz olmayan bir katı halinde (2 adımda %24) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.08(s,1H),7.38(s,1H),7.10(d,1H),6.66(d,1H),4.87-4.86(m,1H),4.42-4.41(m,4H),3.87(s,3H),3.71-3.67(m,1H),3.31(s,3H),2.68-2.61(m,2H),2.27-2.22(m,3H).

$C_{17}H_{22}N_8O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 402.159, bulunan (M + H^+); 403.2 ve (M + Na); 425.1.

Ornek 19:

N-{cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan-3- sülfonamid

Adım 1:

N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil}-6-oksa-3-azabi- siklo[3.1.1]heptan-3-sülfonamid

Asetonitril (15 mL) içinde N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-2- okso-1,3-oksazolidin-3-sülfonamid (208 mg, 0.40 mmol), 6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan (50 mg, 0.50 mmol), trietil-amin (220 µL, 1.58 mmol) ihtiva eden bir karışım, 20 mL'lik bir mikrodalga şişesi içinde bir mikrodalga reaktöründe 1 saat süreyle 120°C'de ısıtıldı. Fazla solvent buharlaştırıldı ve elde edilen yağ, diklorometan içine

alındı. Çözelti, sulu amonyum klorid ve brin ile yıkandı. Ham materyal, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek bir yağ elde edildi. Bu, diklorometan içinde bir metanol gradyanı (0:100 ila 5:100) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik bir köpük halinde (82 mg, %30) elde edildi.

^{1}HNMR($CDCl_3$):δ8.38(s,1H),8.04(d,2H),7.48(d,1H),7.28(d,2H),6.63(d,1H),4.78-4.69(m,1H),4.62(d,1H),4.47(d,1H),3.69-3.61(m,1H),3.58(d,3H),3.26-3.17(m,1H),3.24(s,3H),2.83-.275(m,2H),2.37(s,3H),2.18-2.11(m,2H),2.04(d,1H),1.18(t,1H).

$C_{23}H_{28}N_6O_5S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 532.156, bulunan ($M + H^+$); 533.

Adım 2:

N-{cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan-3-sülfonamid

N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-6-oksa-3-azabisiklo[3.1.1]heptan-3-sülfonamid (229 mg, 0.43 mmol), tetrahidrofuran (6.5 mL, 6.4 mmol) içinde 1M tetrabutilamonyum florid ihtiva eden bir çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 10 saat süreyle karıştırıldı. Karışım konsantre edildi ve geri kalan materyal, etil asetat içinde bir metanol karışımı (1:9) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutuldu. Sarı bir yağ izole edildi ve bir etil asetat ve heptan karışımı ile öğütülerek sarı bir katı elde edildi. Katı, su ve etil asetat arasında bölündü. Sulu tabaka etil asetat ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, brin ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek tam beyaz olmayan bir katı elde edildi. Bu, dietil

eter ve sonra izopropil alkol ile öğütülerek başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (14 mg, %9) elde edildi.

^{1}HNMR(CD_3OD)δ8.08(s,1H),7.09(d,1H),6.66(s,1H),4.90-4.81(m,1H),4.62(d,2H),3.86-8.84(m,1H),3.66(t,1H),3.56-3.49(m,3H),3.33(s,3H),3.19-3.13(m,1H),2.75-2.70(m,2H),2.32-2.24(m,2H),2.05-2.03(d,1H). $C_{16}H_{22}N_6O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle), 378.147, bulunan ($M + H^+$); 379.5.

Aşağıdaki bileşikler, Örnek 20-24, N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-2-okso-1,3-oksazolidin-3-sülfonamidden (Örnek 16, Adım 1), Örnek 16, Adım 2'de tarif edilene benzer şekilde, siklopropanmetilamin yerine gösterilen amin ikame edilerek ve Örnek 19, Adım 2'de gösterilen koruma giderme yöntemi kullanılarak hazırlandı.

Örnek 20:

3-Siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-siklobutil}azetidin-1-sülfonamid

Bu bileşik, azetidin-3-karbonitril kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik, beyaz bir katı halinde (2 adımda %23) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.10(s,1H),7.11(d,1H),6.68(d,1H),4.80(m,1H),4.02(m,2H),3.90(m,2H),3.58(m,2H),3.32(s,3H),2.72(m,2H),2.25(m,2H). $C_{15}H_{19}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 361.132, bulunan ($M + H^+$); 362.1.

Örnek 21:

N-{cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-4-

(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-sülfonamid

Bu bileşik, 4-(1H-pirazol-3-il)piperidin kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, bir diklorometan ve metanol karışımı (9:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırıldı. İzole edilen materyal, dietil eter ve sonra etil asetat ile öğütülerek başlıktaki bileşik beyaz bir katı halinde (2 adımda %10) elde edildi.

^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD):δ8.09(s,1H),7.48(s,1H),7.12-7.05(m,1H),6.71-6.60(m,1H),6.22-6.08(m,1H),4.92-4.73(m,1H),3.80-3.55(m,3H),3.41(s,3H),2.90-2.65(m,5H),2.38-2.19(m,2H),2.09-1.90(m,2H)ve1.83-1.65(m,2H). $C_{19}H_{26}N_8O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 430.190, bulunan (M + H+); 431.1.

Örnek 22:

N-(2-Siyanoetil)-N-metil-N'-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}sülfamid

Bu bileşik, 3-metilaminopropiyonitril kullanılarak hazırlandı. Ham bileşik, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (2 adımda %7) elde edildi. $C_{15}H_{21}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 363.148, bulunan (M + H^-); 364.0.

Örnek 23 ve 27:

(1S,5S)-1-Siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3- d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid ve (1R,5R)-1-Siyano-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-sülfonamid

Bu bileşikler, rasemik 3-azabisiklo[3.1.0]heksan-1-karbonitril kullanılarak hazırlandı. Ham rasemik bileşik, beyaz bir katı halinde

(92 mg, 2 adımda %21), bir diklorometan ve metanol gradyanı (30:1 ila 5:1) elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi yoluyla saflaştırıldı. Başlıktaki enantiyomerler, süperkritik akışkan kromatografisi ile ayrıldı.

Enantiyomer 23: 41 mg (%9); SFC tutulma süresi = 4.28 dakika; ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13(d,1H),6.70(d,1H),4.61(s,1H),3.57-3.72(m,2H),3.43-3.51(m,3H),3.36(s,3H),2.70-2.77(m,2H),2.24-2.38(m,3H),1.41-1.48(m,1H),1.32(t,1H). $C_{17}H_{21}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 387.148, bulunan (M + H+); 388.1.

Enantiyomer 27: 40 mg (%9); SFC tutulma süresi = 4.84 dakika ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13(d,1H),6.70(d,1H),4.61(s,1H),3.57-3.72(m,2H),3.43-3.51(m,3H),3.36(s,3H),2.70-2.77(m,2H),2.24-2.38(m,3H),1.41-1.48(m,1H),1.32(t,1H). $C_{17}H_{21}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 387.148, bulunan (M + H$^-$); 388.1.

Rasemik 3-azabisiklo[3.1.0]heksan-1-karbonitril, şu şekilde hazırlandı.

Adım 1:

Rasemik tert-butil rac-1-formil-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat

1,1,1-Triasetoksi-1,1-dihidro-1,2-benziyodoksol-3(1H)-on (6.5 g, 15.2 mmol); susuz diklorometan (60 mL) içinde rasemik tert-butil-1-(hidroksimetil)-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat (Synlett 2009, 921) (2.5 g, 11.7 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Karışım, diklorometan (60 mL) ile seyreltildi, doymuş sulu bir

sodyum sülfit çözeltisi, doymuş sodyum bikarbonat (30 mL) ve brin (50 mL) ile yıkandı. Organik tabaka, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik renksiz bir yağ halinde (1.7 g, %68) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.01(d,1H),3.83(d,1H),3.68(t,1H),3.59(dd, 1H),3.50-3.36(m,1H),2.25-2.09(m,1H),1.63(t,1H),1.43(s,9H),1.19-1.06(m,1H).

Adım 2:

Rasemik tert-butil-1-[(hidroksiimino)metil]-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat

Potasyum karbonat (3.89 g, 28.2 mmol) ve hidroksilamin hidroklorid (671 mg, 9.7 mmol); susuz diklorometan (40 mL) içinde tert-butil rasemik 1-formil-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat (1.7 g, 8.05 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye oda sıcaklığında ilave edildi ve sonra 16 saat süreyle karıştırıldı. Karışım, etil asetat (80 mL) ile seyreltildi ve su (30 mL) ve brin (30 mL) ile yıkandı. Organik tabaka, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (0:100 ila 83:17) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (1.6 g, %88) sarı bir yağ halinde elde edildi.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.18(s,1H),3.74-3.55(m,3H),3.44-3.40(m,1H),1.74-1.72(m,1H),1.44(s,9H),1.10(t,1H),0.86-0.83(m,1H).

Adım 3:

Rasemik tert-butil-1-siyano-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat

Susuz tetrahidrofuran (100 mL) içinde rasemik tert-butil-1-[(hidroksiimino)metil]-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat (925

mg, 4.09 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye metil N-(trietilamonyum sülfonil)karbamat (2.92 g, 12.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, reflaksa kadar 3 saat süreyle ısıtıldı. Solvent buharlaştırıldıktan sonra tortu, bir petrol eteri ve etil asetat karışımı (5:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik renksiz bir yağ halinde (570 mg, %67) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.84(dd,1H),3.64(dd,1H),3.50(d,1H),3.46(dd,1H),2.21-2.12(m,1H),1.44(s,9H),0.96(t,1H).

Adım 4: Rasemik 3-azabisiklo[3.1.0]heksan-7-karbonitril

Trifloroasetik asit (1 mL) ve diklorometan (10 mL) içinde rasemik tert-butil-1-siyano-3-azabisiklo[3.1.0]heksan-3-karboksilat ihtiva eden bir çözelti, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Solvent çıkarılarak başlıktaki bileşik (205 mg, %100) kahverengi bir yağ halinde elde edildi.

Referans Örnek 24:

Rasemik 3-siyano-N-{trans-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}pirolidin-7-sülfonamid

Bu bileşik, Örnek 10'un prosedürü uygulanarak ve siklopropilmetansülfonil klorid yerine 3-siyanopirolidin-1-sülfonil klorid ikame edilerek sentezlendi. Ham ürün, preparatif yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik, tam beyaz olmayan bir katı halinde (%5) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ8.13(s,1H),7.14(d,1H),6.67(d,1H),5.45-5.41(m,1H),4.00-3.64(m,1H),3.62-3.52(m,1H),3.51-3.47(m,2H),3.45-3.39(m,2H),3.369(s,3H),2.78-2.70(m,2H),2.53-2.47(m,2H);2.39-2.36(m,1H);2.27-2.24(m,1H). $C_{16}H_{21}N_7O_2S$ için hesaplanan LC/MS

(kesin kütle); 375.148, bulunan (M + H+); 375.9.

Rasemik 3-siyanopirolidin-1-sülfonil klorid

Kuru diklorometan (1.0 mL) içinde rasemik pirolidin-3-karbonitril (53 mg, 0.4 mmol) ve trietilamin (101 g, 1 mmol) ihtiva eden bir çözelti, diklorometan (3.0 mL) içinde sülfüril klorid (64.8 mg, 0.48 mmol) ihtiva eden karıştırılmış bir çözeltiye -78°C'de damlalar halinde ilave edildi. Reaksiyon, -78°C'de 30 dakika süreyle karıştırıldı ve sonra 1 saat boyunca oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi, sulu 1M hidroklorik asit (5 mL) ve brin (5 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik renksiz bir yağ halinde (68 mg, ham) elde edildi.

Referans Ornek 25:

N-(cis-3-{[(4,4-Difloropiperidin-1-il)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Adım 1:

cis/trans-Etil 3-[(tert-butoksikarbonil)amino]siklobutankarboksilat

Diklorometan (370 mL) içinde bir cis- ve trans-etil 3-aminosiklobutankarboksilat hidroklorid karışımı (cis/trans = 10:1) (WO2009/60278) (10 g, 55.7 mmol) ve trietilamin (19.4 mL, 139.1 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 0°C'de di-tert-butil dikarbonat (15.8 g, 72.3 mmol) damlalar halinde ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra karışım, oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldı. Solvent, indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı ve elde edilen tortu, bir petrol eteri ve etil asetat gradyanı (10:1 ila 3:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki karışım, beyaz bir katı halinde (19 g, %92) elde edildi.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.77(s,1H),4.13(q,3H),2.68-2.82(m,1H),2.60(d,2H),1.99-2.17(m,2H),1.43(s,9H),1.25(t,3H).

Adım 2: cis/trans-[3-(Metilamino)siklobutil]metanol

Lityum alüminyum hidrid (9.14 g, 240.4 mmol), kuru tetrahidrofuran (350 mL) içinde süspanse edildi. Karışım, 0°C'ye soğutuldu ve kuru tetrahidrofuran (170 mL) içinde cis/trans etil 3-[(tert-butoksikarbonil)amino]siklobutankarboksilat (cis/trans = 10:1) (11.7 g, 48.1 mmol) ihtiva eden bir çözelti damlalar halinde ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra elde edilen karışım, bir gece süreyle reflaksa kadar ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon, tetrahidrofuran (1.5 L) ile seyreltildi ve sonra 0~5°C'ye soğutuldu. Gaz çıkışı bitene kadar küçük kısımlar halinde $Na_2SO_4.10H_2O$ ilave edildi. Karışım filtre edilerek katılar çıkarıldı, daha fazla tetrahidrofuran (500mL) ile yıkandı. Filtrat kuruyana kadar konsantre edilerek başlıktaki karışım (cis/trans = 10:1) bir yağ halinde (10 g, >%100) elde edildi.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.58(d,J=3.8Hz,2H),3.06-3.17(m,1H),2.34-2.43(m,3H),2.32(s,3H),1.48-1.57(m,2H).

Adım 3:

cis/trans-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metanol

Potasyum iyodid (173 mg) ve trietilamin (13 mL, 93.8 mmol), aseton (250 mL) içinde cis/trans-[3-(metilamino)siklobutil]metanol (6.0 g, 52.1 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye ilave edildi. 4-Kloro-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin (14.4 g, 46.9 mmol) daha sonra ilave edildi ve elde edilen karışım, bir gece süreyle reflaksa

ısıtıldı. Solvent indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldıktan sonda tortu, diklorometan (500 mL) ile seyreltildi. Çözelti, sırayla su (300 mL), %2 sulu sitrik asit (300 mL) ve brin (300 mL) ile yıkandı ve sonra sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Filtrelendikten sonra çözelti filtre edildi ve konsantre edilerek başlıktaki karışım, hafif bir katı halinde (15.3 g, %85) elde edildi. Bir parça (5.0 g) cis/trans-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)-siklobutil]metanol karışımı, süperkritik akışkan kromatografisi ile bir Chiralpak-AD kolonu kullanılarak ayrıldı:

cis izomeri, 4.6 g: ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.20(s,1H),7.98(d,2H),7.53(d,1H),7.34(d,2H),6.83(d,2H),4.99-4.95(m,1H),3.56(d,J=5.6Hz,1H),3.24(s,3H),2.36(s,3H),2.34-2.28(m,2H),2.24-2.19(m,1H),2.11-2.03(m,2H). $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle): 386.14, bulunan ($M + H^+$): 387.3

trans izomeri, 0.4 g: ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.20(s,1H),7.98(d,2H),7.55(d,1H),7.35(d,2H),6.84(d,2H),5.26-5.22(m,1H),3.69(d,1H),3.30(s,3H),2.46-2.41(m,3H),2.39(s,3H),2.19-2.14(m,2H). $C_{19}H_{22}N_4O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle): 386.14, bulunan ($M + H^+$): 387.3

Adım 4: cis-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil 4-meti benzensülfonat

Diklorometan (500 mL) içinde cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metanol (20 g, 51.8 mmol) ve N,N-dimetilaminopiridin (12.6 g, 103.6 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 0°C'de p-tolüensülfonil klorid (14.8 g, 77.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı ve su (500 mL) ile yıkandı. Birleştirilen sulu yıkama suları,

diklorometan (2 x 800 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar kurutuldu, filtre edildi ve vakum altında konsantre edildi. Tortu, bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 95:5) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (23 g, %82) beyaz bir katı halinde elde edildi. $C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 540.150, bulunan ($M + H^-$): 541.3.

Adım 5:

S-{[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil}etantiyoat

N,N-dimetilformamid (5 mL) içinde potasyum tiyoasetat (678 mg, 5.93 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, N,N-dimetilformamid (6 mL) içinde [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil 4-metilbenzensülfonat (2.0 g, 3.70 mmol) ihtiva eden bir çözelti, damlalar halinde 5 dakika boyunca oda sıcaklığında ilave edildi. Karışım daha sonra 50-55°C'de bir gece süreyle ısıtıldı. Karışım, oda sıcaklığına soğutuldu ve sulu doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi (60 mL) içine dökülerek söndürüldü. Karışım, etil asetat (3 x 30 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, su (3 x 30 mL), brin (30 mL) ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinde kurutulduktan sonra çözelti konsantre edildi. Tortu, bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 80:20) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (1.2 g, %73) sarı bir katı halinde elde edildi.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.39(s,1H),8.04(d,2H),7.45(d,1H),7.27(d,2H),6.63(d,1H),4.98-4.88(m,1H)3.22(s,3H)3.02-3.00(m,2H)2.45-2.44(m,2H),2.47(m,3H)2.22(m,3H)2.21-2.24(m,1H)1.92-1.87(m,2H).

$C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 444.129, bulunan ($M + H^+$): 445.1.

Adım 6:

[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonik asit

Formik asit (10 mL) içinde S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil} etantiyoat (580 mg, 1.31 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, oda sıcaklığında %30 sulu hidrojen peroksid çözeltisi (0.7 mL, 6.92 mmol) ilave edildi. Elde edilen karışım, oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, sulu %33'lük sulu bir sodyum bisülfat çözeltisi (1.12 mL) içine döküldü ve sonra 10 dakika süreyle karıştırıldı. Sonra sulu %33 sodyum hidroksid çözeltisi (1.8 mL), pH'ı 5'e ayarlamak için ilave edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Katı, filtreleme yoluyla toplandı, su (10 mL) ile yıkandı ve vakumla yaklaşık 60°C'de kurutularak başlıktaki bileşik (634 mg, ham) beyaz bir katı halinde elde edildi. $C_{19}H_{22}N_4O_5S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 450.103, bulunan ($M + H^+$); 451.3.

Adım 7:

cis-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonil klorid

Tiyonil klorid (0.3 ml, 3.33 mmol); diklorometan (20 mL) içinde cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonik asit (150 mg, 0.33 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 0°C'de 5 dakika boyunca damlalar halinde ilave edildi. Çözeltiye iki damla N,N-dimetilformamid ilave edildi ve sonra

75°C'de 2 saat süreyle ısıtıldı. Karışım soğutuldu ve solvent buharlaştırıldı. Tortu, susuz diklorometan (3 x 10 mL) ile yıkanarak başlıktaki ham bileşik (170 mg) sarı bir katı halinde elde edildi. $C_{19}H_{21}ClN_4O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 468.069, bulunan ($M + H^+$); 469.2.

Adım 8:

N-(cis-3-{[(4,4-Difloropipedidin-1-il)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Tetrahidrofuran (20 mL) içinde 0°C'de 4,4-difloropiperidin (77 mg, 0.64 mmol) ve trietilamin (97 mg, 0.96 mmol) ihtiva eden bir karışıma, tetrahidrofuran (10 mL) içinde cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonil klorid (150 mg, 0.320 mmol) ihtiva eden bir çözelti damlalar halinde ilave edildi. Karışım, bir gece süreyle oda sıcaklığına ısınmaya bırakıldı. Solvent buharlaştırıldı ve tortu, etil asetat (80 mL) içine alındı. Çözelti, brin (30 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki ham bileşik (134 mg), beyaz bir katı halinde elde edildi. $C_{24}H_{29}F_2N_5O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 553.651, bulunan ($M + H^+$); 554.3.

Adım 9:

N-(cis-3-{[(4,4-difloropiperidin-1-il)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

N-(cis-3-{[(4,4-Difloropiperidin-1-il)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (134 mg, 0.24 mmol) ve lityum hidroksid monohidrat (51 mg, 1.21 mmol),

bir etanol (14 mL) ve su (7 mL) karışımı içinde birleştirildi ve sonra 50°C'de bir gece süreyle ısıtıldı. Reaksiyon, vakum altında konsantre edildi ve etil asetat (100 mL) ile seyreltildi. Elde edilen çözelti, brin (30 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir etil asetat ve metanol karışımı (20:1) ile elüte edilerek preparatif ince tabakalı kromatografi ile kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (31 mg, %32.3) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13(d,J=3.6,1H),6.70(d,J=3.6,1H),5.12(m,1H),3.49-3.47(m,4H),3.46(m,3H),3.33(m,2H),2.62-2.54(m,3H),2.25-2.20(m,1H),2.11-2.05(m,2H). $C_{17}H_{23}F_2N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 399.154, bulunan (M + H^+); 400.3.

Referans Örnekleri 26, 28 ve 29. Aşağıdaki bileşikler, cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metansülfonil kloridden (Örnek 25, Adım 7) başlayarak, Örnek 25, Adım 8'in (sülfonilasyon) ve Adım 9'un (dekoruma) prosedürlerine göre, Adım 8'de 4,4-difloropiperidin yerine uygun amin ikame edilerek yapıldı.

Referans Örnek 26:

1-[({cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil)-metil)sülfonil]-4-(triflorometil)piperidin-4-ol

Başlıktaki bileşik (31mg), sülfonilasyon adımında 4-(triflorometil)piperidin-4-ol kullanılarak hazırlandı ve Örnek 25, Adım 9'daki yöntem kullanılarak koruması giderildi. Bileşik, bir etil asetat ve metanol karışımı (20:1) ile elüte edilerek preparatif ince tabakalı kromatografi ile saflaştırıldı. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-

d_4):δ8.13(s,1H),7.13(d,J=3.6,1H),6.70(d,J=3.6,1H),5.10-5.08(m,1H),3.74-3.71(m,2H),3.36(m,3H),3.32-3.27(m,2H),3.19-3.13(m,2H),2.62-2.54(m,3H),2.25-2.21(m,2H),1.86-1.84(m,4H). $C_{18}H_{24}F_3N_5O_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 447.155, bulunan ($M + H^+$); 448.3.

Referans Örnek 28 ve 29:

(3R) ve (3S)-1-[({cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]pirolidin-3-karbonitril

Başlıktaki bileşikler (toplam 330 mg), sülfonilasyon adımında 80:20'lik skalemik bir (3R)-pirolidin-3-karbonitril ve (3S)-pirolidin-3-karbonitril enantiyomerleri karışımı halinde zenginleştirilmiş pirolidin-3-karbonitril kullanılarak hazırlandı ve Örnek 19, Adım 2'nin yöntemi kullanılarak koruması giderildi. Bileşik, petrol eteri ve etil asetat gradyanı (10:1 ila 1:10) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırıldı. LC/MS m/z=375.2 (M+1). Enantiyomerler, preparatif süperkritik akışkan kromatografisi ile ayrıldı.

3R-enantiyomer (28): 178 mg.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.31(s,1H),7.06(d,1H),6.58(d,1H),5.19-5.10(m,1H),3.77-3.75(m,1H),3.61-3.54(m,3H),3.33(s,3H),3.21-3.19(m,3H),2.69-2.66(m,3H),2.36-2.31(m,2H),2.14-2.11(m,2H). $C_{17}H_{22}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle) ; 374.15, bulunan (M + H+); 375.2.

Kiral HPLC tutulma süresi = 2.65 dakika

3S-enantiyomer (29): 31 mg.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.31(s,1H),7.06(d,1H),6.58(d,1H),5.19-5.10(m,1H),3.77-3.75(m,1H),3.61-3.54(m,3H),3.33(s,3H),3.21-

3.19(m,3H),2.69-2.66(m,3H),2.36-2.31(m,2H),2.14-2.11(m,2H).

$C_{17}H_{22}N_6O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 374.15, bulunan ($M + H^+$); 375.2

Kiral HPLC tutulma süresi = 2.53 dakika

Referans Örnek 30:

N-{cis-3-[(Butilsülfonil)metil]siklobutil}-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Adım 1:

N-{cis-3-[(Butiltiyo)metil]siklobutil}-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Örnek 25, Adım 4'ten gelen bir cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil 4-metilbenzensülfonat çözeltisi (23 g, 42.6 mmol), N-metilpirolidin (100 mL) içinde karıştırıldı. Sonra 1,8-diazabisikloundes-7-en (12.8 g, 85.2 mmol) ve 1-butantiyol (7.8 g, 85.2 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Su (200 mL) ve etil asetat (500 mL) ilave edildi. Sulu tabaka, etil asetat (2 x 500 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 90:10) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (11.8 g, %91) elde edildi. $C_{16}H_{24}N_4S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 304.172, bulunan ($M + H^-$); 305.3.

Adım 2:

N-{cis-3-[(Butilsülfonil)metil]siklobutil}-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

N-{cis-3-[(Butiltiyo)metil]siklobutil}-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (12 g, 39.5 mmol); tetrahidrofuran (200 mL), etanol (200 mL) ve su (200 mL) ihtiva eden bir karışım içinde çözüldü. Potasyum peroksomonosülfat (48.6 g, 79.0 mmol) ilave edildi ve reaksiyon, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Sonra karışım filtre edildi; katılar, bir tetrahidrofuran (40 mL), etanol (40 mL) ve su (20 mL) karışımı ile yıkandı. Filtrat, sulu %10 sodyum bisülfit çözeltisi (200 mL) ile işleme tabi tutuldu ve oda sıcaklığında 20 dakika süreyle karıştırıldı. Doymuş bir sulu sodyum bikarbonat çözeltisi, pH'ı ~7'ye ayarlamak için ilave edildi. Karışım, diklorometan (3 x 800 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ham tortu, bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 95:5) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (11.4 g, %86) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.13(s,1H),7.13-7.12(m,1H),6.70-6.69(m,1H),5.13-5.10(m,1H),3.42(s,3H),3.33(m,2H),3.11-3.07(m,2H),2.65-2.63(m,3H),2.29-2.25(m,2H),1.86-1.78(m,2H),1.55-1.50(m,2H),1.03-0.99(m,3H). $C_{16}H_{24}N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 336.162, bulunan ($M + H^+$); 337.3

Referans Örnek 31:

N-Metil-N-(trans-3-((propilsülfonil)metil)siklobutil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Başlıktaki bileşikler, cis ve trans izomerlerin bir karışımı (50 mg) olarak, cis ve trans-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil 4-metilbenzen sülfonattan (cis/trans = 10:1) (Örnek 25, Adım 4) başlayarak, Örnek 30, Adım 1 ve 2'ye benzer prosedürlere göre, Adım 2'de butan-1-tiyol yerine

propan-1-tiyol kullanılarak yapıldı. Cis ve trans izomerlerin karışımı, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile, su ve asetonitril gradyanı (95:5 ila 5:95) ile elüte edilerek saflaştırıldı. $C_{15}H_{22}N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 322.15, bulunan ($M + H^-$); 323.2

Cis ve trans izomerler daha sonra preparatif süperkritik akışkan kromatografisi ile ayrıldı.

trans izomer (31), 12 mg: ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.12(s,1H),7.13-7.12(m,1H),6.69-6.66(m,1H),5.45-5.41(m,1H),3.46-3.44(m,2H),3.36(s,3H),3.11-3.09(m,2H),2.88-2.86(m,1H),2.75-2.67(m,2H),2.40-2.38(m,2H),1.91-1.86(m,2H),1.12-1.10(m,3H). $C_{15}H_{22}N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 322.15, bulunan ($M + H^+$); 323.2 cis izomer, 36 mg: ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.12(s,1H),7.13-7.12(m,1H),6.70-6.69(m,1H),5.10-5.20(m,1H),3.36(s,3H),3.33-3.32(m,2H),3.08-3.04(m,2H),2.64-2.61(m,3H),2.24-2.22(m,2H),1.90-1.84(m,2H),1.13-1.09(m,3H). $C_{15}H_{22}N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 322.15, bulunan ($M + H^+$); 323.2

Referans Örnek 32:

N-(cis-3-{[(2-Siklopropiletil)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Adım 1:

N-(cis-3-{[(2-Siklopropiletil)sülfanil]metil}siklobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-piro- lo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Metanol (10 mL) içinde S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil} etantiyoat Örnek 25, Adım 5 (190 mg, 0.43 mmol) ve potasyum karbonat (129

mg, 0.94 mmol) ihtiva eden bir karışım içinden 0°C'de 2 dakika süreyle nitrojen balonlandı. 2-Siklopropiletil 4-metilbenzensülfonat (159 mg, 1.53 mmol) daha sonra ilave edildi ve çözelti, 6 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Diklorometan (30 mL) ve su (20 mL) ilave edildi ve sulu tabaka, diklorometan (2 x 20 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, brin ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, preparatif ince tabakalı kromatografi ile, etil asetat-petrol eteri (1:2) kullanılarak saflaştırılarak başlıktaki bileşik, beyaz bir katı halinde (62 mg; %31) elde edildi. $C_{24}H_{30}N_4O_2S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 470.18, bulunan ($M + H^+$); 471.1

Adım 2:

N-(cis-3-{[(2-Siklopropiletil)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Tetrahidrofuran (1.2 mL), su (0.6 mL) ve etanol (1.2 mL) içinde N-(cis-3-{[(2-siklopropiletil)sülfanil]-metil}siklobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)-sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (24 mg, 0.051 mmol) ve potasyum peroksomonosülfat (49 mg, 0.079 mmol) ihtiva eden karışım, oda sıcaklığında 20 dakika süreyle karıştırıldı. Sulu sodyum bisülfit, ardından diklorometan (20 mL) ilave edildi. Sulu tabaka, diklorometan (2 x 20 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, brin ile özümlendi, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham materyal, bir sonraki adımda direkt olarak kullanıldı. $C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle), 502.17, bulunan ($M + H^+$); 503.3

Adım 3:

N-(cis-3-{[(2-Siklopropiletil)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Su (5 mL) ve etanol (10 mL) içinde N-(cis-3-{[(2-siklopropiletil)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (49 mg, 0.097 mmol) ve lityum hidroksid (30 mg, 1.3 mmol) ihtiva eden karışım, 50°C'de 2 saat süreyle karıştırıldı. Sonra diklorometan (20 mL) ilave edildi ve sulu tabaka, diklorometan ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, brin ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile, bir su ve asetonitril gradyanı (95:5 ila 5:95) ile elüte edilerek saflaştırılarak başlıktaki bileşik (14 mg, %40) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.12(s,1H),7.13(d,2H),6.70(d,2H),5.12-5.09(m,1H),3.34(s,3H),3.34-3.33(m,2H),3.20-3.17(m,2H),2.64-2.61(m,3H),2.26-2.22(m,2H),1.75-1.69(m,2H),0.89-0.86(m,2H),0.56-0.52(m,2H),0.18-0.17(m,2H). $C_{17}H_{24}N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 348.16, bulunan ($M + H^+$); 349.1

Referans Örnek 33:

N-[cis-3-({[(3,3-Diflorosiklobutil)metil]sülfonil}-metil)siklobutil]-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Adım 1:

N-[cis-3-({[(3,3-Diflorosiklobutil)metil]sülfanil}metil)siklobutil]-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4- amin

Metanol (100 mL) içinde S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil} etantiyoat Örnek 25, Adım 5 (250 mg, 0.56 mmol) ve potasyum karbonat (194

mg, 1.41 mmol) ihtiva eden bir karışım içinden 0°C'de 2 dakika süreyle nitrojen balonlandı, ardından (3,3-diflorosiklobutil)metil 4-metilbenzensülfonat (WO2004/032834'te tarif edildiği gibi hazırlanır) (310 mg, 1.12 mmol) ilave edildi. Karışım, 6 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı, filtre ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (270 mg, ham) beyaz bir katı halinde elde edildi. $C_{17}H_{22}F_2N_4S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 352.15, bulunan ($M + H^+$); 353.2

Adım 2:

N-[cis-3-({[(3,3-Diflorosiklobutil)metil]sülfonil}metil)siklobutil]-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Bir tetrahidrofuran (20 mL), su (10 mL) ve etanol (20 mL) karışımı içinde N-[cis-3-({[(3,3-diflorosiklobutil)metil]sülfanil}-metil)siklobutil]-N-metil-7H-pirolo[2,3- d]pirimidin-4-amin (45 mg, 0.13 mmol) ve potasyum peroksomonosülfat (157 mg, 0.26 mmol) ihtiva eden karışım, oda sıcaklığında 20 dakika süreyle karıştırıldı. Sonra sulu sodyum bisülfit, ardından diklorometan (20 mL) ilave edildi. Sulu tabaka, diklorometan (2 x 20 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, brin ile özümlendi, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile, su-asetonitril gradyanı (95:5 ila 5:95) ile elüte edilerek saflaştırılarak başlıktaki bileşik, beyaz bir katı halinde (34 mg, %39) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.29(s,1H),7.42(d,1H),7.03(d,1H),4.86(m,1H),3.51(s,3H),3.39-3.33(m,4H),2.84(m,1H),2.76-2.71(m,4H),2.53(m,2H),2.37-2.34(m,2H). $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 384.14, bulunan ($M + H^+$); 385.1.

Referans Örnek 34A ve 34B:

(1R, 3R) ve (1S, 3S)-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]siklopentankarbonitril

(1R, 3R) ve (1S, 3S)-3-[({cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-metil)sülfonil]siklopentan-karbonitrilin başlıktaki bileşik karışımı, S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil} etantiyoat, Örnek 25, Adım 5'ten başlayarak, Örnek 30, Adım 1 ve 2'nin prosedürüne göre hazırlandı.

Başlıktaki bileşik (180 mg), preparatif süperkritik akışkan kromatografisi ile bir Chiralpak AS kolonu kullanılarak ayrıldı: (1R, 3R) enantiyomer 34A: 60 mg, ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.12(s,1H),7.13-7.12(d,1H),6.70-6.69(d,1H),5.17-5.11(m,1H),3.86-3.78(m,1H),3.41-3.36(m,5H),3.15-3.11(m,1H),2.63-2.53(m,4H),2.37-2.13(m,6H),2.03-1.91(m,1H). $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 373.16, bulunan ($M + H^-$); 374.1 (1S, 3S) enantiyomer 34B: 27 mg, $C_{17}H_{22}F_2N_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 373.16, bulunan ($M + H^+$); 374.1

Adım 1'de kullanılan ara madde 3-siyanosiklopentil 4-metilbenzensülfonat, aşağıda gösterildiği gibi hazırlandı:

3-Siyanosiklopentil 4-metilbenzensülfonat

4-Metilbenzen-1-sülfonil klorid (6.9 g, 36 mmol) ve N,N-dimetilpiridin-4-amin (100 mg); diklorometan (100 mL) içinde bileşik 3-hidroksisiklopentan-karbonitril (J. Org. Chem. 2007, 72, 7423) (2 g, 18 mmol) ve trietilamin (5.5 g, 54 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye

ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 15 saat süreyle karıştırıldı ve sonra karışım, doymuş sulu sodyum bikarbonat çözeltisi (20 mL) ilave edilerek söndürüldü. Karışım, diklorometan (4 x 50 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik tabakalar, magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Tortu, bir petrol eteri ve etil asetat karışımı (1:1) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik, sarı bir yağ halinde (0.5 g, %11 verim) elde edildi. $C_{13}H_{15}NO_3S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 265.08, bulunan (M + 23); 287.9.

Referans Örnek 35:

Rasemik N-metil-N-[cis-3-({[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sülfonil}metil)siklobutil]-7H- pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Adım 1:

tert-Butil 3-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil}sülfanil)pirolidin-1-karboksilat

Örnek 25, Adım 4'ten cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil 4-metilbenzensülfonat çözeltisi (2 g, 3.7 mmol), N-metilpirolidin (40 mL) içinde karıştırıldı. 1,8-Diazabisikloundes-7-en (1.13 g, 7.4 mmol) ve 3-merkapto-pirolidin-1-karboksilik asit tert-butil ester (1.13 g, 5.6 mmol), reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon, oda sıcaklığında 16 saat süreyle karıştırıldı. Su (200 mL) ve etil asetat (500 mL) ilave edildi. Sulu tabaka, etil asetat (2 x 500 ml) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar kurutuldu ve vakum altında konsantre edilerek başlıktaki bileşik, beyaz bir katı halinde (2.6 g, %118) elde edildi. $C_{28}H_{37}N_5O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 571.23,

bulunan ($M + H^+$): 572.1.

Adım 2:

N-Metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-N-{cis-3-[(pirolidin-3-ilsülfanil)metil]siklobutil}-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Metanol (15 mL) içinde tert-butil 3-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil}sülfanil)pirolidin-1-karboksilat (2.6 g, 4.5 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, metanol içinde 3M hidroklorik asit çözeltisi (40 mL) ilave edildi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Çözelti, konsantre edilerek ham ürün elde edildi, bu da bir diklorometan ve metanol gradyanı (100:0 ila 85:15) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik renksiz bir yağ halinde (1.7 g, %52) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.21(s,1H),7.99(d,2H),7.56(d,1H),7.37(d,2H),6.88(d,1H),4.95-4.87(m,1H),3.29(s,1H),3.27(s,3H),3.21-3.17(m,1H),3.04-3.96(m,1H),2.92-29(m,1H),2.72-2.01(m,3H),2.50-2.43(m,2H),2.39(s,3H),2.29-2.15(m,2H),2.03-2.01(m,2H),1.98-1.65(m,1H). $C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 471.18, bulunan (M + 23): 494.

Adım 3:

N-Metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-N-[cis-3-({[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sülfanil}metil)siklobutil]-7H- pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Diklorometan (50 mL) içinde N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-N-{cis-3-[(pirolidin-3-ilsülfanil)metil]siklobutil}-7H-pirolo[2,3-

d]pirimidin-4-amin (472 mg, 1 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, aseton (174 mg, 3 mmol), 4Å moleküler elek (40 mg) ve sodyum siyanoborohidrid (189 mg, 3 mmol) ilave edildi. Elde edilen çözelti, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı, sonra diklorometan (70 mL) ve su (70 mL) ile seyreltildi. Sulu tabaka, diklorometan (2 x 50 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, brin (100 mL) ile yıkandı. Organik tabaka, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik (500 mg, %97 verim) renksiz bir yağ halinde elde edildi. $C_{26}H_{35}N_5O_2S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 513.22, bulunan (M + H+); 514.1.

Adım 4:

N-Metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-N-[cis-3-({[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sülfonil}metil)siklobutil]-7H- pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Tetrahidrofuran (20 mL), su (10 mL) ve etanol (20 mL) içinde N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-N-[cis-3-({[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sülfanil}metil)siklobutil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (500 mg, 1.0 mmol) ve potasyum peroksomonosülfat (1.23 g, 2.0 mmol) ihtiva eden karışım, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle karıştırıldı. Reaksiyon çözeltisi, etil asetat (100 mL) ve su (50 mL) ile seyreltildi. Sulu tabaka, etil asetat (3 x 50 mL) ile özümlendi ve birleştirilen organik tabakalar, brin (100 mL) ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edilerek başlıktaki bileşik, renksiz bir yağ halinde (420 mg, %90) elde edildi. $C_{26}H_{35}N_5O_4S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 545.21, bulunan ($M + H^+$): 546.3.

Adım 5:

N-Metil-N-[cis-3-({[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sülfonil}metil)-siklobutil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4- amin

Bir su (5 mL) ve etanol (10 mL) karışımı içinde N-metil-7-[(4-metilfenil)sülfonil]-N-[cis-3-({[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sülfonil}metil)siklobutil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (330 mg, 0.6 mmol) ve lityum hidroksid (126 mg, 3 mmol) ihtiva eden karışım, 50°C'de 2 saat süreyle karıştırıldı. Karışım daha sonra konsantre edildi ve tortu, etil asetat içine alındı. Organik tabaka, brin ile yıkandı, sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve konsantre edildi. Ham ürün, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile, bir su ve asetonitril gradyanı (95:5 ila 5:95) ile elüte edilerek saflaştırılarak başlıktaki bileşik (89 mg, %38) beyaz bir katı halinde elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.32(s,1H),7.07(d,1H),6.57(d,1H),5.13(m, 1H),3.57(m,1H),3.33(s,3H)3.05-3.22(m,3H),2.92(m,1H),2.78-2.87(m,1H),2.58-2.77(m,4H),2.50(m,1H),2.19-2.34(m,2H),2.06-2.19(m,2H),1.12(d,6H). $C_{19}H_{29}N_5O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 391.20, bulunan ($M + H^-$); 392.3

Referans Örnek 36:

N-(cis-3-{[(3-Kloro-4-florofenil)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Adım 1:

N-(cis-3-{[(3-Kloro-4-florofenil)sülfanil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Tetrahidrofuran (1.5 mL) içinde 3-kloro-4-florotiyofenol (93 mg, 0.55 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye %50 sulu sodyum hidroksid (44 mg, 0.55 mmol) ve etanol (1.5 mL) ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 1 saat süreyle karıştırıldı. Tetrahidrofuran (1.5 mL) içinde Örnek 25, Adım 4'ten cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-

d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil 4-metilbenzensülfonat (200 mg, 0.37 mmol) ihtiva eden bir çözelti, reaksiyon karışımına ilave edildi. Birleştirilen karışım, 40°C'de bir gece süreyle ısıtıldı. Reaksiyon konsantre edildi ve bir heptan ve etil asetat gradyanı (90:10 ila 0:100) ile elüte edilerek silika kolonu ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (69 mg, %49.6) elde edildi.

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.18(s,1H),7.39(dd,1H),7.28(s,1H),7.03-7.08(m,1H),7.00(d,1H),6.52(d,1H),4.97-5.07(m,1H),3.35(m,2H),3.23(s,3H),2.89(s,1H),2.43-2.52(m,2H),2.19-2.30(m,2H).

Adım 2:

N-(cis-3-{[(3-Kloro-4-florofenil)sülfonil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin

Diklorometan (10 mL) içinde N-(cis-3-{[(3-kloro-4-florofenil)sülfanil]metil}siklobutil)-N-metil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-amin (75 mg, 0.2 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye 3-klorobenzoperoksoik asit (107 mg) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gece süreyle karıştırıldı ve sonra konsantre edildi. Ham tortu, metanol içinde bir diklorometan ve 2M amonyak gradyanı (80:20) ile elüte edilerek silika jel üzerinde kromatografiye tabi tutularak başlıktaki bileşik (48 mg, %59.2) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,metanol-d_4):δ8.31(s,1H),8.02(m,1H),7.81-7.83(m,1H)7.37-7.27(m,1H),7.09(d,1H),6.65(s,1H),5.18-5.10(m,1H),4.15-4.09(m,1H),3.32(m,5H),2.59-2.54(m,2H),2.44-2.42(m,2H). $C_{18}H_{18}ClFN_4O_2S$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 408.08, bulunan (M + H+); 409

Referans Örnek 37:

2-[({cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]piridin-4- karbonitril

Adım 1:

2-({[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil}sülfanil)piridin-4-karbonitril

1,8-Diazabisikloundes-7-en (24.6 g, 161 mmol) ve 2-merkapto-izonikotinonitril (16.1 g, 118 mmol), N-metilpirolidin (250 mL) içinde [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-metil metansülfonat (50 g, 110 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon, bir gece süreyle 50°C'de ısıtıldı. İlave 2-merkaptoizonikotinonitril (8.1 g, 59 mmol) ilave edilerek reaksiyon tamamlanmaya sevk edildi. Karışım, yaklaşık 0°C'ye soğutuldu ve sonra reaksiyon, damlalar halinde su ilave edilerek söndürüldü. Katılar filtreleme yoluyla toplandı, su ile yıkandı ve vakum altında 50°C'de kurutularak başlıktaki bileşik, parlak sarı bir katı halinde (45.8 g, %82.8) elde edildi. $C_{25}H_{24}N_6O_2S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 504.14, bulunan ($M + H^+$); 505.1

Adım 2: 2-[({cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfanil]piridin-4-karbonitril

Tetrahidrofuran (180 mL) içinde 2-({[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]metil}sülfanil)piridin-4-karbonitril (45.3 g, 89.8 mmol) ihtiva eden bir çözeltiye, tetrahidrofuran (269 mL) içinde 1M tetrabutilamonyum florid ihtiva eden bir çözelti ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 6 saat süreyle reflaksa ısıtıldı ve sonra oda sıcaklığına soğutuldu. 45 dakika boyunca damlalar halinde su ilave

edildi. Katılar filtreleme yoluyla toplandı ve bir %20 tetrahidrofuran (33 mL) ve su (97 mL) karışımı ile yıkandı. Islak kek, vakum altında 50°C'de kurutularak başlıktaki bileşik, bronz renkli bir katı halinde (25 g, %79) elde edildi. $C_{18}H_{18}N_6S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 350.13, bulunan ($M + H^-$); 351.1

Adım 3:

2-[({cis-3-[Metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}metil)sülfonil]piridin-4-karbonitril

Potasyum peroksomonosülfat (236.8 g, 385.2 mmol); metanol (337 mL) ve su (56 mL) içinde 2-[({cis-3-[metil(7H- pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-metil)sülfanil]piridin-4-karbonitril (22.5 g, 64.2 mmol) ihtiva eden bir karışıma 0°C'de ilave edildi. Reaksiyon, 3°C'de 20 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon, %10 sulu sodyum bisülfat çözeltisi (40 mL) kullanılarak söndürüldü ve elde edilen bulamaç, oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. pH 4 ila 5 olana kadar sulu %10 potasyum karbonat çözeltisi ilave edildi. Materyal filtre edildi ve su ile durulandı. Islak kek, vakum altında 40°C'de kurutularak tam beyaz olmayan bir katı elde edildi. Bu materyal, tetrahidrofuran (50 mL) içine alındı ve 3 saat süreyle reflaksa kadar ısıtıldı. Karışım, oda sıcaklığına soğutuldu ve filtre edilerek katı toplandı, bu da vakum altında 40°C'de kurutularak başlıktaki bileşik, açık bronz renkli bir toz halinde (17.3 g, %70.46) elde edildi. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ11.97(s,1H),8.95(d,1H),8.33-8.28(m,2H),7.81(d,1H)7.1(d,1H),6.54(d,1H),5.13-5.08(m,1H),3.63(m,2H),3.30(s,3H),2.54-2.48(m,3H),2.09-2.07(m,2H). $C_{18}H_{18}N_6O_2S_2$ için hesaplanan LC/MS (kesin kütle); 382.12, bulunan ($M + H^+$); 383.1.

Ornek 38.

2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1,3-tiyazol-5-sülfonamid

Adım 1:

2-Metil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-1,3- tiyazol-5-sülfonamid

Trietilamin (62.0g, 0.613 mol); diklorometan (250 mL) içinde cis-N-metil-N-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilsiklobutan-1,3-diamin hidroklorid (22.2.g, 0.102 mol) ihtiva eden bir çözeltiye ilave edilir. Diklorometan (250 mL) içinde 2-metiltiyazol-5-sülfonil klorid (28.0g, 0.142 mol), 30 dakika boyunca oda sıcaklığında reaksiyon karışımına ilave edilir. 1.5 saat sonra solvent, indirgenmiş basınç altında çıkarılır ve elde edilen katı, 4:1 etilasetat:diklorometan (400 mL) içinde çözülür. Çözelti, 40g'lık bir silika tıpasından, etilasetat (800 mL) ve diklorometan (100 mL) ile durulanarak filtre edilir. Filtrattan gelen solvent indirgenmiş basınç altında çıkarılarak katı (59g) elde edilir. Katı, 1:1 diklorometan:etilasetattan çıplak etilasetata elüte edilerek silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak başlıktaki bileşik (44.4g, %81) elde edilir; m/z (CI) 533 $[M+H]^+$.

Adım 2: 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]siklobutil}-1,3-tiyazol-5-sülfonamid

Su (290 mL) içinde lityum hidroksid (12.1g, 0.505 mol); izopropil alkol (435 mL) içinde 2-metil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sülfonil]-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)siklobutil]-1,3-tiyazol-5-sülfonamide (43.8g, 82.2 mmol) ilave edilir ve karışım, 60°C'ye bir gece süreyle ısıtılır. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı, su (145 mL) ile durulanarak filtre edilir. 6M sulu

hidroklorik asit kullanılarak filtrat pH'ı 6-7'ye ayarlanır. Reaksiyon bulamacı, indirgenmiş basınç altında konsantre edilir. Su (370 ml) ilave edilir ve karışım 0°C'ye soğutulur. Solvent filtreleme yoluyla toplanır, soğuk su (150 ml) ile yıkanır, sonra vakumla 60°C'de bir gece süreyle kurutularak başlıktaki bileşik (25.0g, %80) elde edilir; ^{1}HNMR(DMSO-d6):δ11.66-11.71(1H),8.44-8.47(1H),8.11-8.08(2H),7.16-7.17(1H),6.63-6.65(1H),4.86-4.94(1H),3.58-3.68(1H),3.22(3H),2.74(3H),2.40-2.46(2H),2.10-2.18(2H).m/z(CI)379$[M+H]^+$.

Biyolojik Değerlendirme

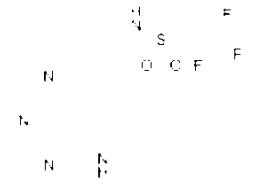
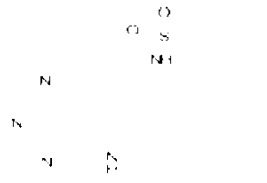
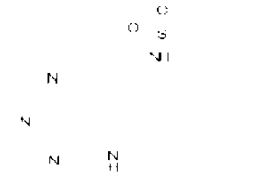
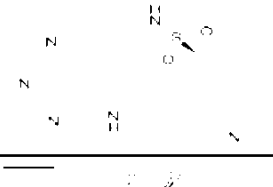
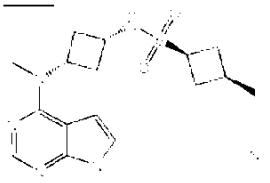
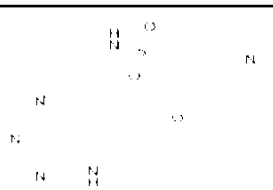
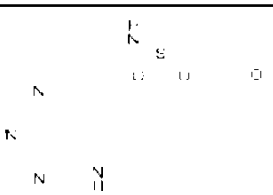
1mM ATP'de JAK Kaliper Enzim Deneyi

Test kalemi, dimetil sülfoksid (DMSO) içinde, 30 mM stok konsantrasyonuna kadar çözünürleştirildi. 11 noktalı yarı log seyreltme serisi, DMSO içinde, 600 µM'lik en üst konsantrasyon ile yaratıldı. Test bileşiği plakası da %100 inhibisyonu tanımlamak için bilinen bir inhibitör ihtiva eden pozitif kontrol oyukları ve sıfır inhibisyonu tanımlamak için DMSO ihtiva eden negatif kontrol oyukları ihtiva ediyordu. Bileşik plakaları, 1'den 60'a seyreltildi, bu da 10 µM'lik en üst nihai deney bileşik konsantrasyonu ve %2 DMSO konsantrasyonu ile sonuçlandı.

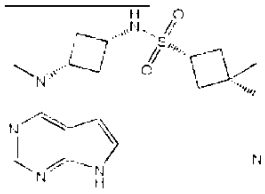
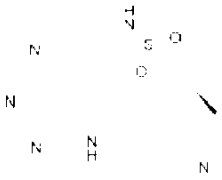
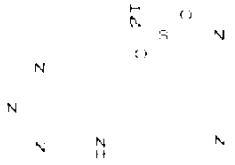
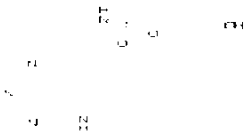
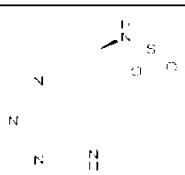
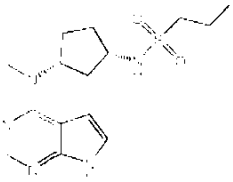
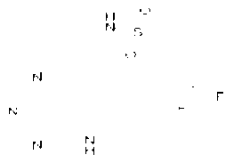
Test kalemi ve deney kontrolleri, 384 oyuklu bir plakaya ilave edildi. Reaksiyon karışımları, 20 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM magnezyum klorid, %0.01 inek serumu albümini (BSA), %0.0005 Tween 20, 1 µM ATP ve 1 mM peptit substratı ihtiva ediyordu. JAK1 ve TYK2 deneyleri, 1 µM IRStide peptiti (5FAM-KKSRGDYMTMQID) ihtiva ediyordu ve JAK2 ve JAK3 deneyleri, 1 µM JAKtide peptiti (FITC-KGGEEEEYFELVKK) ihtiva ediyordu. Deneyler, 20 nM JAK1, 1

nM JAK2, 1 nM JAK3 veya 1 nM TYK2 enzimi ilave edilerek başlatıldı ve oda sıcaklığında JAK1 için üç saat süreyle, JAK2 için 60 dakika süreyle, JAK3 için 75 dakika süreyle veya TYK2 için 135 dakika süreyle inkübe edildi. Enzim konsantrasyonları ve inkübasyon süreleri, her yeni enzim preparasyonu için optimize edildi ve %20-%30 fosforilasyon sağlamak için zaman içinde bir miktar modifiye edildi. Deneyler, 10 mM EDTA, %0.1 Kaplama Reaktif Maddesi ve 100 mM HEPES, pH=7.4 nihai konsantrasyonu ile durduruldu. Deney plakaları, bir Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) aleti üzerine konuldu ve her oyuk, fosforile olmamış ve fosforile olmuş peptiti ölçmek için uygun ayırma koşulları kullanılarak örneklendi.

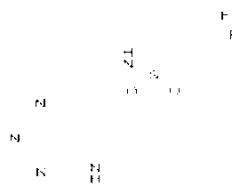
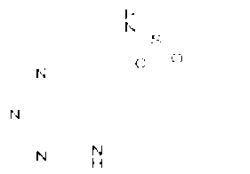
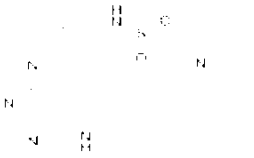
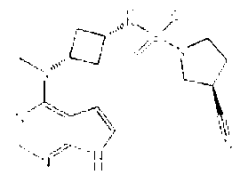
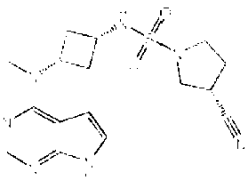
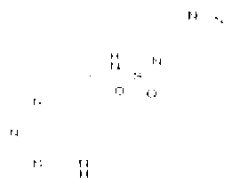
Tablo 1. 1 mM ATP'de JAK Caliper™ Enzim deneyi verileri.

Yapı	Örnek	JAK1 IC_{50}(nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	Tyk2 IC_{50} (nM)
	1	22	381	>9220	1020
	2	29	803	>10000	1250
	3	14	542	>10000	479
	4B	6	607	>10000	965
	4A	18	1400	>10000	2710
	5	6	313	8090	878
	6	28	933	>10000	2380

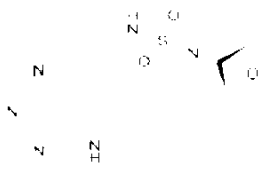
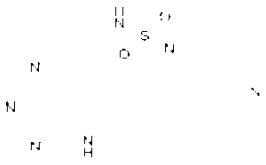
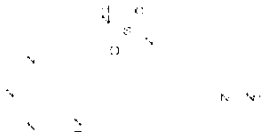
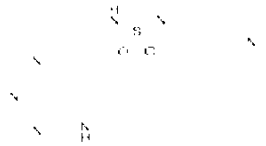
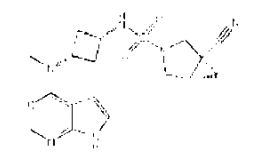
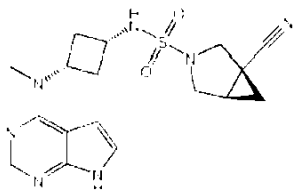
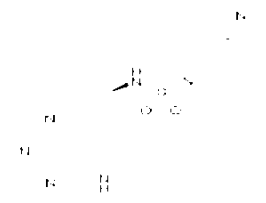
5

Yapı	Örnek	JAK1 IC_{50}(nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	Tyk2 IC_{50} (nM)
	7A	31	2020	>10000	5240
	7B	16	750	>10000	2440
	8	3	700	>10000	260
	9	231	5630	>10000	6670
	10	1030	7180	>10000	>10000
	11	29	574	5950	2040
	12	6	413	>9670	770

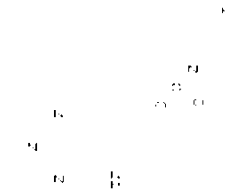
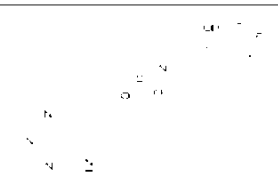
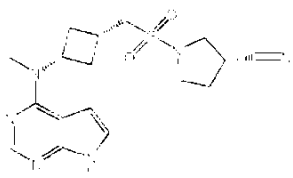
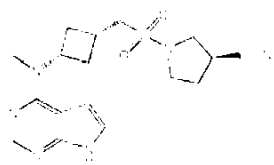
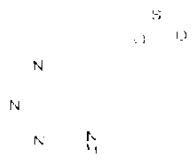
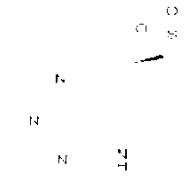
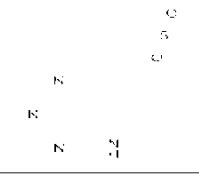
5

Yapı	Örnek	JAK1 IC_{50}(nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	Tyk2 IC_{50} (nM)
	13	5	177	8840	323
	14	42	1200	>10000	1870
	15	6	597	>10000	4910
	16	51	1100	>10000	1780
	17A	5	308	>10000	337
	17B	13	434	>9770	1120
	18	46	1080	>10000	7380

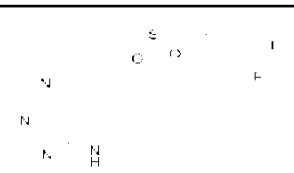
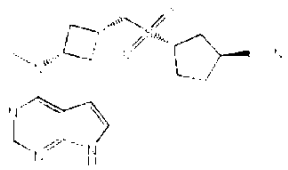
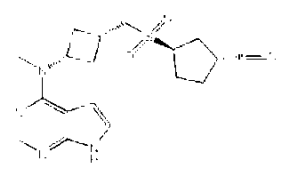
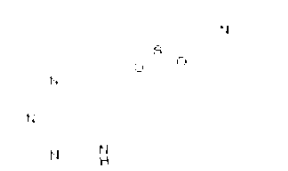
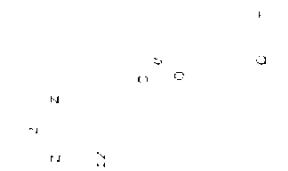
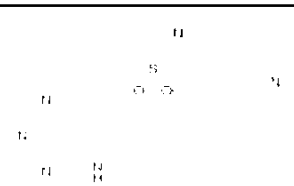
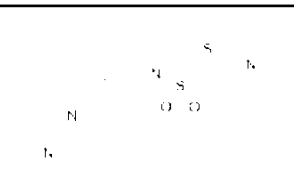
5

Yapı	Örnek	JAK1 IC_{50}(nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	Tyk2 IC_{50} (nM)
	19	34	1150	>10000	2030
	20	4	171	5500	332
	21	1	52	3120	365
	22	22	412	>10.000	1190
	23	8	551	>10000	565
	27	17	987	>10000	1970
	24	241	3370	>10000	7870

5

Yapı	Örnek	JAK1 IC_{50}(nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	Tyk2 IC_{50} (nM)
	25	9	373	>10000	713
	26	6	88	1880	358
	28	5	179	5270	444
	29	17	372	>9930	1100
	30	9	220	>6710	553
	31	67	946	>10000	3610
	32	14	426	>10000	1460

5

Yapı	Örnek	JAK1 IC_{50}(nM)	JAK2 IC_{50} (nM)	JAK3 IC_{50} (nM)	Tyk2 IC_{50} (nM)
	33	5	161	6570	582
	34B	9	309	>10000	840
	34A	37	801	>10000	3280
	35	106	3760	>10000	>10000
	36	4	85	3190	242
	37	6	569	>8880	418
	38	4.6	512	>10000	546

HWB INF alfa ile indüklenen STAT3 Fosforilasyon Deneyi

Test kalemleri, %100 DMSO içinde 30 mM stoklar halinde hazırlandı ve sonra 5 mM'ye seyreltildi. 10 noktalı 2.5 seyreltme serisi, DMSO içinde, 5 mM'lik en üst konsantrasyon ile yaratıldı. Yukarıdaki test

kaleminden 4 µL'nin 96 µL PBS içine eklenmesi suretiyle 200 µM en üst konsantrasyonla tekrar seyreltme yapıldı.

96 oyuklu bir polipropilen plakaya (VWR 82007-292) oyuk başına 90 µl HWB ilave edildi, ardından yukarıda hazırlanan test kalemi çözeltilerinden 5 µl, 10 µM'lik en üst konsantrasyon verecek şekilde ilave edildi. Plaka karıştırıldı ve 45 dakika süreyle 37°C'de inkübe edildi. Her oyuğa 5 µl insan IFN alfa (Universal Type I IFN, R&D Systems #11200-2; nihai konsantrasyon 5000U/ml) veya D-PBS (uyarılmamış kontrol) ilave edildi, karıştırıldı ve 15 dakika süreyle 37°C'de inkübe edildi. Lyse/Fix Tamponu [BD Phosflow 5x Lyse/Fix Tamponu (BD #558049)] tüm oyuklara, 1000 µl/oyuk oranında ilave edilerek reaksiyon söndürüldü ve 20 dakika süreyle 37°C'de inkübe edildi; FACS tamponu [D-PBS (Invitrogen kat# 14190); %0.1 BSA ve %0.1 sodyum azid ihtiva eder] ile yıkandıktan sonra 400 µl buz soğuğu %90 metanol/su her oyuğa ilave edildi ve buz üzerinde 30 dakika süreyle inkübe edildi. Soğuk FACS tamponu ile bir yıkama daha yapıldı ve tüm örnekler nihayetinde 250 µl/oyuk arzu edilen Alexa Fluor 647 ile konjüge edilmiş anti-fosfo-STAT3 (pY705) antikoru (BD #557815) içinde, FACS tamponunda 1:125 seyreltide yeniden süspanse edildi. 4 derecede bir gece süreyle inkübe edildikten sonra tüm örnekler, 96 oyuklu polipropilen U tabanlı bir plakaya (Falcon #353077) aktarıldı ve akış sitometre makinesi ile kontrol edildi. **1 ila 9, 11-23, 25-38.** Örnekler için elde edilen IC_{50} değerleri, 22 ila 2610 nM aralığındaydı.

Köpekgiller in vitro T hücreli proliferasyon deneyi

T hücresi aktivasyonu, çeşitli enflamatuar ve otoimmün bozukluklarda ve ayrıca astım, alerjiler ve pruritusta temel bir rol oynar. T hücresi

aktivasyonu, JAK-STAT yolağı yoluyla sinyal gönderen sitokinler tarafından kısmen tetiklenebildiğinden bir JAK inhibitörü, anormal T hücresi aktivasyonunu kapsayan hastalıklara karşı etkili olabilir.

Yöntemler: 29 beagle köpeğinden ve 23 kırma köpekten köpek tam kanı, sodyum heparin tüpleri içerisinde toplandı. Tam kan (20 µL), araç kontrolü veya test bileşiği (0.001 ila 10 µM), konkanavalin A (ConA; 1 mg/ml, Sigma C5275) ve köpek interlökin-2 (IL-2; 50 ng/ml; R&D Systems 1815-CL/CF) içeren 180 µL ortam (RPMI 1640, Gibco #21870-076, %1 ısıyla eylemsizleştirilmiş fetal sığır serumu, Gibco #10082-39, 292 µg/ml L-glutamin, Gibco #250030-081, 100 u/ml penisilin ve her bir ml başına 100µg streptomisin, Gibco #15140-122 ile birlikte) ile 96 oyuklu plakalar (Costar 3598) içerisine plakalandı. Tam kan, araç kontrollü ve ConA veya IL-2'siz ortam ihtiva eden oyuklar, art alan kontrolleri olarak kullanıldı. Plakalar, 37°C'de 48 saat süreyle inkübe edildi. İlave 20 saat süreyle oyuk başına 0.4 µCi olmak üzere üçlü hale getirilmiş timidin (Perkin Elmer, Net027A-005MC) ilave edildi. Plakalar donduruldu ve sonra eritildi, yıkandı ve bir Brandel MLR-96 hücre toplayıcı ve önceden ıslatılmış filtre keçeleri (Wallac 1205-401, Perkin Elmer) kullanılarak filtre edildi. Filtreler, bir saat süreyle 60°C'de kurutuldu (Precision 16EG konveksiyonlu fırın) ve 10 mL sintilan (Wallac 1205-440, Perkin Elmer) ile filtre örneği poşetlerine (Wallac 1205-411, Perkin Elmer) konuldu. Sızdırmaz hale getirilmiş olan filtreler, bir LKB Wallac 1205 Betaplate sıvı sintilasyon sayacında sayıldı. Veriler, Gterm Betaplate programı v1.1 ile toplandı ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanan yüzde inhibisyona transforme edildi:

$$100 - \frac{[(\text{Ortalama İlaç Tedavisi cpm}) - (\text{Ortalama BCK cpm})]}{[(\text{Ortalama İlaçsız Tedavi cpm}) - (\text{Ortalama BCK cpm})]} \times 100 = \text{İnhibisyon \%'si}$$

Veriler, GraphPad Prism 4.0 kullanılarak yüzde inhibisyon olarak grafikle gösterildi ve IC_{50} eğrileri, bir nokta-nokta analizi kullanılarak oturtuldu.

Bu deneyde Örnek 38'in IC_{50}'si 48.5 nM idi. Bu veriler, mevcut buluşa ait bileşiklerin, JAK disregülasyonundan kaynaklanan hastalıklarda temel bir özellik olan T hücresi proliferasyonunun inhibe edilmesinde etkili olduğunu işaret etmektedir.

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 9965908 A **[0052]**
- WO 9965909 A **[0052]**
- WO 0142246 A **[0052]**
- WO 0200661 A **[0052]**
- WO 02096909 A **[0052]**
- WO 2004046112 A **[0052]**
- WO 2007012953 A **[0052]** **[0055]** **[0066]**
- WO 201275381 A1 **[0093]**
- WO 201209678 A1 **[0093]**
- WO 2012117000 A1 **[0114]**
- WO 2011086053 A1 **[0140]**
- WO 2010032200 A1 **[0145]**
- WO 2011068881 A **[0150]**
- WO 200960278 A **[0175]**
- WO 2004032834 A **[0194]**

Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **KISSELEVA et al.** Gene, 2002, vol. 285, 1 **[0003]**
- **YAMAOKA et al.** Genome Biology, 2004, vol. 5, 253 **[0003]**
- **MURRAY, P.J.** J. Immunol., 2007, vol. 178, 2623-2629 **[0004]**
- **KISSELEVA, T. et al.** Gene, 2002, vol. 285, 1-24 **[0004]**
- **O'SHEA, J. J. et al.** Cell, 2002, vol. 109, S121-S131 **[0004]**
- **NEUBAUER H. et al.** Cell, 1998, vol. 93 (3), 397-409 **[0004]**
- **PARGANAS E. et al.** Cell, 1998, vol. 93 (3), 385-95 **[0004]**
- **STAHL ; WERMUTH.** Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection. Wiley-VCH, 2002 **[0038]**
- **T. W. GREENE ; P. G. M. WUTS.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons Inc, 1999 **[0055]**
- **J. MARCH.** Advanced Organic Chemistry. John Wiley & Sons, 1985 **[0058]** **[0074]** **[0088]**
- **W. R. BOWMAN ; R.J. MARMON.** Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Pergamon, 1995, vol. 2 **[0070]**
- J. Org. Chem., 2007, vol. 72, 7423 **[0199]**