

DOMENIUL DE APLICARE A INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la compușii pirolo[2,3-d]pirimidinici farmaceutic activi și analogii lor. Astfel de compuși sunt utili pentru inhibiția Kinazei Janus (JAK). Această invenție de asemenea este orientată la compoziții ce conțin metode pentru producere a acestor compuși, și metode pentru tratamentul și prevenirea condițiilor mediate de JAK.

STADIUL TEHNICII

Protein kinazele sunt familii de enzime care catalizează fosforilarea resturilor specifice în proteine, în linii mari clasificate în tirozin și serin/treonin kinaze. Activitatea nepotrivită a kinazei, rezultată din mutație, supra-expresie, sau reglare nepotrivită, dereglare sau dereglementare, precum și supra- sau sub-producția factorilor de creștere sau citokinezei a fost implicată în multe boli, inclusiv, dar fără a se limita la cancer, boli cardiovasculare, alergii, astm și alte boli respiratorii, boli autoimune, boli inflamatorii, boli ale oaselor, boli metabolice, și boli neurologice și neurodegenerative așa ca boala Alzheimer. Activitatea nepotrivită a kinazei declanșează o varietate de răspunsuri celulare biologice referitoare la creșterea celulei, diferențierea celulei, supraviețuirea, apoptoza, mitogeneza, controlul ciclului celular, și mobilitatea celulei implicate în bolile menționate mai sus și cele înrudite.

Astfel, protein kinazele au apărut ca o clasă importantă de enzime ca obiective pentru intervenție terapeutică. În particular, familia JAK de tirozin kinaze proteice celulare (JAK1, JAK2, JAK3, și Tyk2) joacă un rol central în semnalizarea citokinetică (Kisseleva și al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka și al. Genome Biology 2004, 5, 253)). Prin legarea la receptorii lor, citokinazele activează JAK care apoi fosforilează receptorul citokinetic, astfel creând poziții de andocare pentru semnalizarea moleculelor, în special, membrii al semnalului de transducere și activator al transcripției (STAT) familie care în cele din urmă conduce la expresia de gene. Numeroase citokinaze sunt cunoscute ca activatori ai familiei JAK. Aceste citokinaze includ, familia IFN (IFN-alfa, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gama, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), familia gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23), familia gama C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), familia IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), familia într-un singur lanț (EPO, GH, PRL, TPO), receptor ai tirozin kinazei (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), și receptorii cuplați cu G-proteina (AT1).

Există o necesitate în compuși noi care inhibă efectiv și selectiv enzimele JAK specifice, și JAK1 în particular, vs. JAK2. JAK1 care este un membru al familiei Janus de protein kinaze compuse din JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2. JAK1 este exprimat la variate nivele în toate țesuturile.

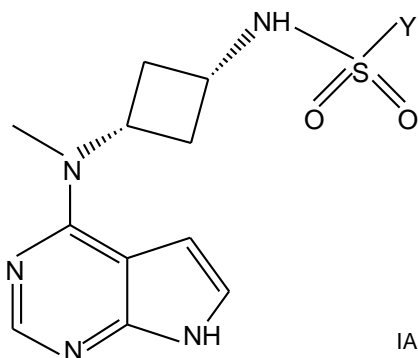
Multe semnale ale receptorilor citokinetic prin perechile de JAK kinaze în următoarele combinații: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 sau JAK2/JAK2. JAK1 este mai pe larg împărecheată kinază JAK în acest context și este necesară pentru semnalizarea de către receptorii citokinetic (IL-2R γ) γ -comuni, familia de receptori IL-6, familiile de receptori de Tipul I, II și III și familia de receptori IL-10. Studiile pe animale au arătat că JAK1 este necesară pentru dezvoltarea, funcționarea și homeostaza sistemului imun.

Modularea activității imune prin inhibiția activității kinazei JAK1 se poate dovedi utilă în tratamentul diferitor tulburări imune (Murray, P.J. J. Immunol., 178, 2623–2629 (2007); Kisseleva, T., și al., Gene, 285, 1–24 (2002); O'Shea, J. J., și al., Cell, 109, (suppl.) S121–S131 (2002)), evitând în același timp eritropoietina (EPO) JAK2 dependentă și trombopoietina (TPO) de semnalizare (Neubauer H., și al., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., și al., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

WO 2011/045702 [1], WO 2011/075334 [2], WO 2010/020905 [3] și WO 2007/012953 [4] descriu compușii pirolopirimidinici care sunt inhibitori ai kinazei Janus și sunt utili pentru tratamentul afecțiunilor mediate de kinazele Janus.

SUMARUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la un compus cu formula IA având structura:



sau o sare sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde

Y este $-A-R^5$, unde A este o legătură, $-(CH_2)_k-$ sau $-(CD_2)_k-$ și R^5 este o catena alchil C_1-C_6 liniară sau ramificată, cicloalchil C_3-C_6 , aril, sau $-NR_a-R_b$, ori este o structură inelară biciclică sau monociclică nesaturată, saturată sau partial saturată sau o structură inelară biciclică ce conține un total de la cinci la unsprezece atomi având de la unul la trei heteroatomi selectați independent dintr-un grup constând din oxigen, azot, sau sulf, unde alchilul, cicloalchilul

C₃-C₆, arilul, sau structura inelară monociclică sau biciclică menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din deuteriu, halo, catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată, CN, hidroxi, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e și cicloalchil C₃-C₆, unde alchilul sau cicloalchilul menționat poate fi substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați dintr-un grup constând din halo, CN, hidroxi, CONH₂, și SO₂CH₃, unde (a) R_a' și R_b' sunt independent hidrogen, deuteriu, catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată, cicloalchil C₃-C₆, aril, aril(catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată), heteroaril, sau heteroaril(catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată), unde alchilul sau cicloalchilul menționat poate fi substituit opțional cu unul sau mai mulți R_c', sau (b) R_a' și R_b' împreună formează o catenă constând din --(CR_c'R_d')_j--, unde R_c' și R_d' sunt independent hidrogen, deuteriu, catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată, aril, aril(catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată), heteroaril, heteroaril(catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată), halo, CN, hidroxi, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, sau --S(O)_pR_e; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, catenă alchil C₁-C₆ liniară sau ramificată, sau cicloalchil C₃-C₆, unde alchilul sau cicloalchilul menționat poate fi substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxi, CF₃, și CONH₂; j este 2, 3, 4 sau 5; k este 1, 2, 3, sau 4; și p este 0, 1 sau 2.

În alte aspecte, prezenta invenție de asemenea prevede:

compoziții farmaceutice care includ un purtător farmaceutic acceptabil și un compus cu formula IA;

metode pentru tratamentul afecțiunilor și tulburărilor inclusiv miozita, vasculita, pemfigus, boala Crohn, lupus, nefrita, psoriazis, scleroză multiplă, tulburare depresivă majoră, alergii, astm, boala Sjogren, sindromul ochiului uscat, respingerea transplantului, cancer, boala inflamatorie a intestinului, șoc septic, disfuncție cardiopulmonară, boli respiratorii acute, sau cașexia prin administrarea la un subiect care necesită a unei cantități terapeutice efective a unui compus cu formula I sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestui;

metode de tratament a stărilor și tulburărilor inclusiv dermatita atopică, eczema, psoriazis, scleroderma, lupus, prurit, alte stări ale pruritei, reacții alergice inclusiv dermatita alergică la mamiferel, bolile alergice la cai inclusiv hipersensitivitate la înțepături, eczema de vară, mâncărime dulce la cai, heaves, boli inflamatorii ale căilor respiratorii, obstrucția recurentă a căilor respiratorii, reacție hipersensibilă a căilor respiratorii, și boala pulmonară obstructivă cronică prin administrarea la un mamifer care necesită a unei cantități terapeutice efective a unui compus cu formula I, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestui; și,

metode de preparare a compușilor din prezenta invenție. În continuare prezenta invenție va fi înțeleasă din descrierea ce urmează și care este prezentată doar cu titlu de exemplu. Prezenta invenție se referă la o clasă de derivați ai pirolo[2,3-d]pirimidinei. În particular, prezenta invenție se referă compuși pirolo[2,3-d]pirimidinici utili în calitate de inhibitori ai JAK, și în special JAK1. Deși prezenta invenție nu este așa de limitată, o apreciere a diverselor aspecte a invenției va fi obținută din discuția următoare și exemple.

Termenul "alchil", singur sau în combinație, semnifică un grup de hidrocarburi aciclice, saturate cu formula C_nH_{2n+1} care pot fi lineare sau ramificate. Exemplele de asemenea grupe includ metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, izo-amil și hexil. Cu excepția cazurilor în care se prevede altfel, o grupă alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon. Conținutul de atomi de carbon în alchil și în alte varietăți de fragmente ce conțin hidrocarburi este indicat printr-un prefix ce desemnează numărul mai inferior sau mai superior de atomi de carbon în fragment, acesta este, prefixul C_i-C_j ce indică un fragment cu număr de la "i" întreg până la "j" întreg atomi de carbon, inclusiv. Astfel, de exemplu, C₁-C₆ alchil se referă la un alchil cu de la unul până la șase atomi de carbon, inclusiv.

Termenul "hidroxi," așa cum este utilizat aici, semnifică un radical OH. Termenul "heterociclic" semnifică un heterociclu saturat sau parțial saturat (adică nearomatic) care poate fi atașat prin atomul de azot din ciclu (când heterociclu este atașat la atomul carbon) sau la un atom de carbon din ciclu (în toate cazurile). În același timp, atunci când este substituit, substituentul poate fi localizat la atomul de azot din inel (dacă substituentul este legat printr-un atom de carbon) sau un atom de carbon din inel (în toate cazurile). Exemplele specifice includ oxirani, aziridini, oxetani, azetidini, tetrahidrofuranil, piroolidinil, tetrahidropirani, piperidinil, 1,4-dioxanil, morfolinil, piperazinil, azepanil, oxepanil, oxazepanil and diazepinil.

Termenul "aril" se referă la o hidrocarbură aromatică monociclică sau biciclică care poate fi atașată la un atom de carbon din inel. În același timp, atunci când este substituit, substituentul poate fi localizat la atomul de carbon din inel. Exemplele specifice includ fenil, toluil, xilil, trimetilfenil, și naftil. Exemplele de substituenți aril includ alchil, hidroxil, halo, nitril, alcoxi, trifluorometil, carboxamido, SO₂Me, benzil, și benzil substituit.

Termenul "heteroaril" se referă la un heterociclu aromatic care poate fi atașat printr-un atom de carbon din inel (în toate cazurile) sau la un atom de azot din inel cu o valență potrivită (când heterociclu este atașat la un atom de carbon). În același timp, atunci când este substituit, substituentul poate fi localizat la un atom de carbon din inel (în toate cazurile) sau la un atom de azot din inel cu o valență potrivită (dacă substituentul este legat printr-un atom de carbon). Exemplele specifice includ tienil, furanil, pirolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tetrazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil și pirazinil. Termenul "cicloalchil" semnifică o grupă hidrocarbonică monociclică, saturată cu formula C_nH_{2n-1}. Exemplele includ ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, și cicloheptil. Cu excepția cazurilor când este specificat astfel, un grup cicloalchil conține de la 3 până la 8 atomi de carbon.

Termenul "halo" și "halogen" se referă la fluorură (F), clorură (Cl), bromură (Br) sau iodură (I).

Termenul "mamifer" se referă la om, șeptel sau animalele de companie.

Termenul “animal de companie” sau “animale de companie” se referă la animalele ținute ca animale de companie sau animal de uz casnic. Exemplele de animale de companie includ câini, pisici, și rozătoare inclusive hamsteri, purceluși de guinea, gerbili și altele asemenea, epuri, dihori și păsări.

Termenul “șeptel” se referă la animale crescute într-un sector agricol pentru a obține produse ca alimentele sau fibrele, sau pentru lucru. În unele exemple, șeptelul este potrivit pentru consumul mamiferelor, de exemplu oameni. Exemplele de șepteluri de animale includ vite, capre, cai, porci, oi, inclusiv miei, și iepuri, precum și păsări, așa ca găini, rațe și curcani.

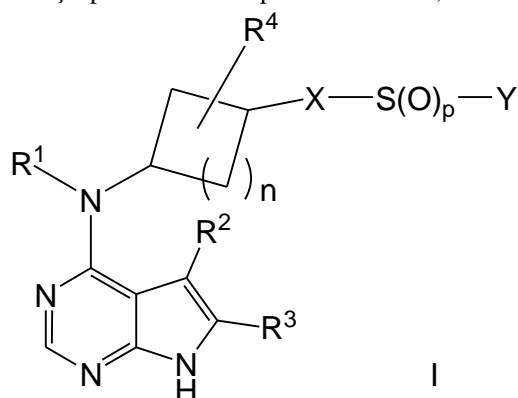
Termenul “tratare” sau “tratament” semnifică o ameliorare a simptomelor asociate cu o boală, tulburare sau stare, sau oprirea progresării sau agravarea acestor simptome. În dependență de boală și starea pacientului, termenul “tratament” așa cum este folosit aici poate include unul sau mai multe tratamente curative, paliative și profilactice. Tratamentul poate de asemenea include administrarea unei formulări farmaceutice din prezenta invenție în combinație cu alte terapii.

Termenul "terapeutic eficientă" indică capacitatea unui agent să prevină, sau să îmbunătățească severitatea tulburării, evitând în același timp efectele adverse tipice asociate cu terapiile alternative. Fraza "terapeutic eficientă" trebuie să se înțeleagă ca echivalentă cu fraza "eficientă pentru tratament, prevenire, sau ameliorare", și ambele sunt destinate să califice cantitate de fiecare agent pentru utilizarea în terapia combinată care va atinge obiectivul de îmbunătățire în severitatea cancerului, bolilor cardiovasculare, sau durere și inflamație și frecvența incidenței asupra tratamentului de fiecare agent în sine, evitând în același timp efectele adverse tipice asociate cu terapiile alternative. “Farmaceutic acceptabil” semnifică potrivit pentru utilizare pentru mamifere, animalele de companie sau șeptelul de animale.

Dacă substituenții sunt descriși ca fiind “independent selectați” dintr-un grup, fiecare substituent este selectat independent de alții. Prin urmare fiecare substituent poate fi identic la sau diferit de alți substituent(ți).

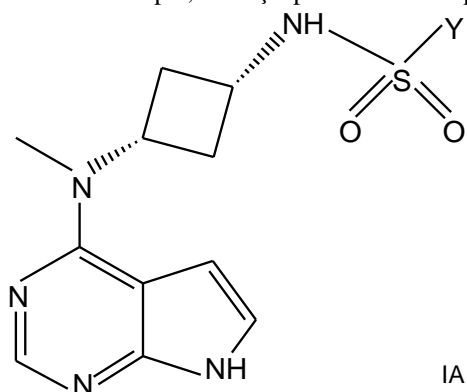
DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la compuși noi care sunt modulatori selectivi ai JAK1 utili în tratamentul bolilor și stărilor asociate cu dereglarea JAK1. Prezenta invenție mai prevede compoziții farmaceutice ce conțin modulatori așa ca JAK1 precum și metode pentru tratarea și/sau prevenire a astfel de boli sau stări. În consecință, prezenta invenție prevede un compus cu formula I, având structura:



Sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde R^1 este hidrogen sau C_1 - C_4 alchil, unde alchilul menționat este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, hidroxi, metoxi, amino, CF_3 , și C_3 - C_6 cicloalchil; R^2 și R^3 sunt fiecare independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, C_1 - C_6 perfluoroalchil cu catena lineară sau ramificată, C_1 - C_6 alcoxi cu catena lineară sau ramificată, C_1 - C_6 perfluoroalcoxi cu catena lineară sau ramificată, halogen, ciano, hidroxil, amino, carboxi, aminocarbonil, aril, heteroaril, (aril) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, (heteroaril) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heterociclic, (C_1 - C_6 alcoxil cu catena lineară sau ramificată)carbonil, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)amino-carbonilamino, sau (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aminocarbonil; R^4 este selectat din hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_1 - C_6 perfluoroalchil cu catena lineară sau ramificată, aril, și alchilaril; X este selectat din --NH-- și -- CR_aR_b --, unde (a) R_a și R_b sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, aril, (aril) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, sau (b) R_a și R_b împreună formează o catenă ce conține --(CR_cR_d) $_j$ --, unde R_c și R_d sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, halo, CN, CF_3 , hidroxil, $CONH_2$, sau SO_2CH_3 ; Y este -- AR^5 --, unde A este o legătură, --(CH_2) $_k$ -- sau --(CD_2) $_k$ -- și R^5 este C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, aril, sau -- NR_aR_b --, sau este o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată ce conține un total de la cinci până la unsprezece atomi, având de la unul până la trei heteroatom selectați independent din grupul

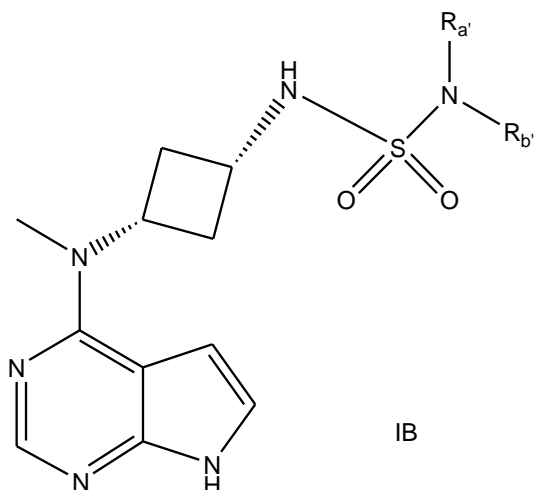
ce constă din oxigen, azot, și sulf, unde alchilul, C₃-C₆ cicloalchilul, arilul, sau structura inelară monociclică sau biciclică este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din deuteriu, halo, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e și C₃-C₆ cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CONH₂, și SO₂CH₃, unde (a) R_a' și R_b' sunt independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, aril, (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, sau (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, unde alchilul și cicloalchilul menționat poate fi substituit opțional cu unul sau mai mulți R_c', sau (b) R_a' și R_b' împreună formează o catenă ce conține --(CR_c'R_d')_j--, unde R_c' și R_d' sunt independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, aril, (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, halo, CN, hidroxil, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, sau --S(O)_pR_e; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, sau C₃-C₆ cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CF₃, și CONH₂; j este 2, 3, 4 sau 5; k este 1, 2, 3, sau 4; p este 0, 1 sau 2; și, n este 1 sau 2. În unul din exemple, invenția prevede un compus cu formula IA, având structura:



Sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde Y este --A-R⁵, unde A este o legătură, --(CH₂)_k-- sau --(CD₂)_k-- și R⁵ este C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, aril, sau --NR_a'R_b', sau este o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată, ce conține un total de la cinci până la unsprezece atomi, având de la unul până la trei heteroatomi independent selectați din grupul ce conține oxigen, azot și sulf, unde alchilul, C₃-C₆ cicloalchilul, arilul, sau structura inelară monociclică sau biciclică este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce include deuteriu, halo, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e și C₃-C₆ cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CONH₂, și SO₂CH₃, unde (a) R_a' și R_b' sunt independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil, aril, (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, sau (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, unde alchilul sau cicloalchilul pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți R_c', sau (b) R_a' și R_b' împreună formează o catenă ce include --(CR_c'R_d')_j--, unde R_c' și R_d' sunt independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, aril, (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, (C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, halo, CN, hidroxil, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, sau --S(O)_pR_e; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, sau C₃-C₆ cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce include halo, CN, hidroxil, CF₃, și CONH₂; j este 2, 3, 4 sau 5; k este 1, 2, 3, sau 4; și, p este 0, 1 sau 2.

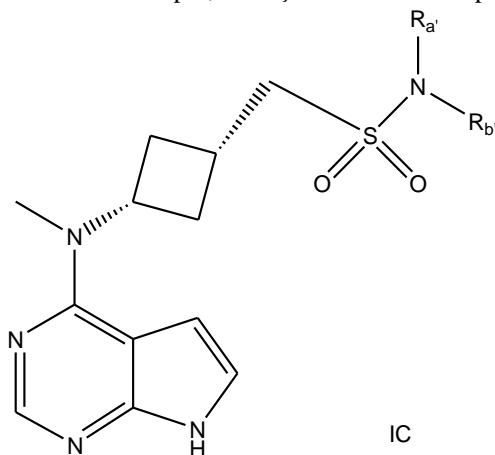
În unul din exemple, invenția descrie un compus cu formula IA, unde A este o legătură și R⁵ este una C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, C₃-C₆ cicloalchil sau aril. În alt exemplu, invenția descrie un compus cu formula IA unde A este o legătură sau --(CH₂)_k--, și R⁵ este C₃-C₆ cicloalchil unde C₃-C₆ cicloalchilul este în continuare substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce include halo, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, și CN unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CONH₂, și SO₂CH₃; unde k este 1, 2, sau 3. Într-un alt exemplu, invenția descrie un compus cu formula IA, unde A este o legătură sau --(CH₂)_k--, și R⁵ este o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată ce conține un total de la cinci până la unsprezece atomi, având de la unul până la trei heteroatomi selectați independent din grupul ce include oxigen, azot, și sulf, unde alchilul, C₃-C₆ cicloalchilul, aril, structura inelară monociclică sau biciclică este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din deuteriu, halo, C₁-C₆ alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF₃, --NR_a'R_b', --OR_e, --S(O)_pR_e și C₃-C₆ cicloalchil; unde k este 1, 2, sau 3.

În alt exemplu, invenția descrie un compus cu formula IB, având structura:



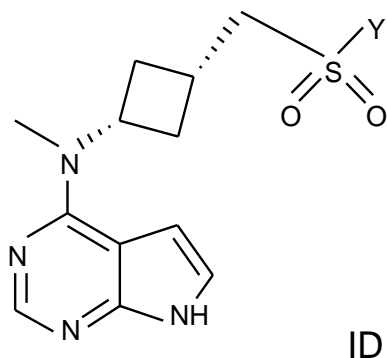
Sau o sare farmaceutic acceptabilă a acesteia, unde (a) $R_{a'}$ și $R_{b'}$ sunt independenti hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, or (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, unde alchilul și cicloalchilul menționat pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți R_c , sau (b) $R_{a'}$ și $R_{b'}$ împreună formează o catenă ce include $-(CR_cR_{d'})_j-$, unde R_c și $R_{d'}$ sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, halo, CN, hidroxil, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, sau $-S(O)_pR_e$; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, sau C_3 - C_6 cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CF_3 , și $CONH_2$; sau, (c) $R_{a'}$ și $R_{b'}$ împreună formează o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată ce conține un total de la cinci până la unsprezece atomi, având de la unul până la trei heteroatomi selectați independent din grupul ce include oxigen, azot, și sulf, unde structura monociclică sau biciclică menționată este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce include deuteriu, halo, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF_3 , $-NR_aR_{b'}$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ și C_3 - C_6 cicloalchil; j este 2, 3, 4 sau 5; și p este 0, 1 sau 2.

Într-un alt exemplu, invenția descrie un compus cu formula IC, având structura:



Sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde (a) $R_{a'}$ și $R_{b'}$ sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, sau (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, unde alchilul și cicloalchilul menționat pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți R_c , sau (b) $R_{a'}$ și $R_{b'}$ împreună formează o catenă ce include $-(CR_cR_{d'})_j-$, unde R_c și $R_{d'}$ sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, halo, CN, hidroxil, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, sau $-S(O)_pR_e$; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, sau C_3 - C_6 cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul menționat pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CF_3 , și $CONH_2$; sau, (c) $R_{a'}$ și $R_{b'}$ împreună formează o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată ce conține un total de la cinci până la unsprezece atomi, având de la unul până la trei heteroatomi selectați independent din grupul ce constă din oxigen, azot, și sulf, unde structura inelară monociclică sau biciclică este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce conține deuteriu, halo, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF_3 , $-NR_aR_{b'}$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ și C_3 - C_6 cicloalchil; j este 2, 3, 4 sau 5; și, p este 0, 1 sau 2.

Într-un alt exemplu, invenția descrie un compus cu formula ID, având structura:



Sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde

Y este $-\text{AR}^5$, unde A este o legătură sau $-(\text{CH}_2)_k-$, și R^5 este C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, aril, sau este o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată ce conține un total de la cinci până la unsprezece atom, având de la unul până la trei heteroatomi selectați independent din grupul ce include oxigen, azot, și sulf, unde alchilul, C_3 - C_6 cicloalchilul, aril, sau structura inelară monociclică sau biciclică este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din deuteriu, halo, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF_3 , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OR}_e$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$ și C_3 - C_6 cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CONH_2 , și SO_2CH_3 , unde (a) R_a și R_b sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, C_3 - C_6 cicloalchil, aril, (aril) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, (heteroaril) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, (heterociclic) C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, unde alchilul și cicloalchilul menționați pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți R_c , sau (b) R_a și R_b împreună formează o catenă ce include $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_j-$, unde R_c și R_d sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, aril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)aril, heteroaril, (C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată)heteroaril, halo, CN, hidroxil, CF_3 , CONH_2 , $-\text{OR}_e$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, sau $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, sau C_3 - C_6 cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CF_3 , și CONH_2 ; j este 2, 3, 4 sau 5; k este 1, 2, sau 3; și, p este 0, 1 sau 2. Într-un exemplu, invenția descrie un compus cu formula ID, unde R^5 este un C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată sau C_3 - C_6 cicloalchil.

Intr-un alt exemplu, invenția descrie compusul cu formula ID, unde A este o legătură sau $-(\text{CH}_2)_k-$, și R^5 este o structură inelară monociclică sau biciclică nesaturată, saturată sau parțial saturată ce conține un total de la cinci până la unsprezece atomi, având de la unul până la trei heteroatomi selectați independent din grupul ce constă din oxigen, azot, și sulf, unde alchilul, C_3 - C_6 cicloalchilul, arilul, sau structura monociclică sau biciclică este în continuare substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din deuteriu, halo, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, CN, hidroxil, CF_3 , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OR}_e$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$ și C_3 - C_6 cicloalchil; unde R_e și R_f sunt independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil cu catena lineară sau ramificată, sau C_3 - C_6 cicloalchil, unde alchilul și cicloalchilul pot fi substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul ce constă din halo, CN, hidroxil, CF_3 , și CONH_2 ; k este 1, 2, sau 3; și, p este 0, 1 sau 2. În alt exemplu, invenția descrie compusul cu formula I, unde R^5 este un inel nesaturat ce conține un total de la cinci până la unsprezece atome, având unul sau doi heteroatomi independent selectați din grupul ce constă din oxigen, azot, și sulf. În alte exemple, invenția descrie compusul cu formula I, unde R^{5c} este furil, tiofuril, pirolil, pirazolil, oxazolil, azetidil, piperidinil sau tiazolil, substituiți opțional prin unul sau doi metili.

Într-un alt exemplu, invenția descrie compusul selectat din grupul ce constă din:

4-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}piridin-2-sulfonamida;
 2,2,2-trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-etansulfonamida;
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propan-1-sulfonamida;
 N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}propan-1-sulfonamida;
 1-ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metansulfonamida;
 N-{cis-3-[(butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-azetidil-3-sulfonamida;
 3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-azetidil-1-sulfonamida;
 (1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamida;
 (3R)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirolidin-1-sulfonamida;
 (3S)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirolidin-1-sulfonamida;
 N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-(oxetan-3-il)metan-sulfonamida;
 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metan-sulfonamida;
 trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclo-butansulfonamida;
 cis-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutan-sulfonamida;
 N-[cis-3-([(3,3-difluorociclobutil)metil]sulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

(1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida;
 (1R,5R)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida;
 (3R)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]pirolidin-3-carbonitril;
 1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol;
 N-(cis-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 (3S)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]pirolidin-3-carbonitril;
 N-(cis-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-(cis-3-[(2-ciclopropiletil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 N-metil-N-{cis-3-[[1-(propan-2-il)pirolidin-3-il]sulfonil]metil)ciclobutil}-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutan-sulfonamida;
 1-[3-(cianometil)oxetan-3-il]-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metansulfonamida;
 cis-3-(cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutansulfonamida;
 trans-3-(cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida;
 N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfuric diamida;
 N-{(1S,3R)-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}propan-1-sulfonamida;
 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzen-sulfonamida;
 N-(ciclopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfuric diamida;
 N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida;
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,6-dihidropirololo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sulfonamida;
 2-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]piridin-4-carbonitril;
 (1S,3S)-3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]ciclopentancarbonitril;
 (1R,3R)-3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclopentancarbonitril;
 1-ciclopropil-N-{trans-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metan sulfonamida;
 3-ciano-N-{trans-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-pirolidine-1-sulfonamida;
 N-metil-N-{trans-3-[(propilsulfonil)metil]ciclobutil}-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina; și,
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Într-un alt exemplu, invenția descrie compusul selectat dintre grupul ce constă din:

1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metansulfonamida;
 trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida
 N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}propan-1-sulfonamida;
 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutan-sulfonamida; și,
 N-{(1S,3R)-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}propan-1-sulfonamida; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Într-un alt exemplu, invenția descrie compusul selectat din grupul ce constă din:

(3R)-3-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}pirolidin-1-sulfonamida;
 (1R,5S)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamida;
 (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida;
 N-(2-cianoetil)-N-metil-N'-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfuric diamida; și,
 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-2,6-dihidropirololo[3,4-c]pirazol-5(4H)-sulfonamida; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

În alt exemplu, invenția descrie compusul selectat din grupul ce constă din:

(3R)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]pirolidin-3-carbonitril;
 1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol;
 N-(cis-3-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 (3S)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]pirolidin-3-carbonitril; și,
 sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Într-un alt exemplu, invenția descrie compusul selectat din grupul ce constă din:

(1R,3R)-3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]ciclopentancarbonitril;
 (1S,3S)-3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]ciclopentancarbonitril;
 2-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]-sulfonil]piridin-4-carbonitril;
 N-{cis-3-[(3,3-difluorociclobutil)metil]sulfonil}metil)ciclobutil}-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina; și,
 N-{cis-3-[(butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Exemplele preferate în mod particular includ 2-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pyrimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida, N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propan-1-sulfonamida; N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-

ilmetansulfonamida; 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metansulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutansulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabi-ciclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida; și, (3S)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]pirolidin-3-carbonitril; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Prezenta invenție oferă de asemenea o compoziție farmaceutică sau veterinară care conține un compus cu formula I, IA, IB, IC sau ID, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător farmaceutic acceptabil.

Prezenta invenție oferă de asemenea o metoda de tratare a unei tulburări sau stări în legătură cu dereglare a JAK, și în special a JAK1, la un subiect, care presupune administrarea către subiect a unei cantități terapeutice eficiente de compus care are structura reprezentată de formula I, IA, IB, IC sau ID, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În anumite exemple, tulburarea sau starea tratată de metodă este selectată dintre artrita reumatoidă, miozite, vasculite, urticarie, boala Crohn, colite ulcerative, boala Alzheimer, lupus, nefrite, psoriazis, dermatite atopice, tulburări tiroidiene autoimune, scleroză multiplă, tulburări majore de depresie, alergie, astm, boala Sjogren, sindromul ochiului uscat, rejecție de organ transplantat, xeno transplantare, diabet de Tipe I și complicații de la diabet, cancer, leucemie, leucemia limfoblastică a celulelor de tip T, leucemia celulelor T adulte activată de celule de tip B, limfoma celulelor difuze largi B, boala inflamatorie a intestinului, șoc septic, disfuncție cardiopulmonară, tulburare pulmonară obstructivă cronică, boli respiratorii acute, și cașexia, cuprinzând etapa administrării către subiect a unei cantități eficiente de compoziție care conține un compus cu formula I, IA, IB, IC sau ID. În anumite exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată în conformitate cu metoda este de la 0.01 mg/kg greutate corporală/zi până la 100 mg/kg greutate corporală/zi. În anumite alte exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată în conformitate cu metoda este cantitatea terapeutic eficientă de la 1 mg/kg de greutate corporală/zi până la 10 mg/kg de greutate corporală/zi. În practicarea metodei, compusul cu formula I este preferabil selectat dintre N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propan-1-sulfonamida, N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetansulfonamida; 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-metansulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutansulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabi-ciclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida; și, (3S)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]pirolidin-3-carbonitril, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Prezenta invenție prezintă suplimentar o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări sau stări selectate dintre dermatite atopice, eczema, scleroderma, prurita, alte stări pruritice, reacții alergice inclusiv dermatitele alergice la mamifere, boli alergice la cai inclusiv sensibilitate la înțepături, eczema de vară, mâncărime dulce la cai, heaves, boală respiratorie inflamatorie, obstrucția recurentă a căilor respiratorii și reacție hipersensibilă a căilor respiratorii prin administrarea către un mamifer a unei cantități terapeutice eficiente a unui compus cu formula I, IA, IB, IC sau ID, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestora.

În anumite exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată în conformitate cu metoda este de la 0.01 mg/kg de greutate corporală/zi până la 100 mg/kg de greutate corporală/zi. În anumite alte exemple, cantitatea terapeutic eficientă utilizată în conformitate cu metoda cea în care cantitatea terapeutic eficientă este de la 1 mg/kg de greutate corporală/zi până la 10 mg/kg de greutate corporală/zi. În conformitate cu metoda, mamiferul tratat cu compusul prezentei invenții este selectat dintre animalele de companie, câini, și șeptel. În anumite exemple, compusul cu formula I, IA, IB, IC sau ID, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, poate fi administrat în conformitate cu metoda oral, marental, sau topic.

La practicarea metodei, compusul cu formula I este preferabil selectat dintre N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propan-1-sulfonamida; N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetansulfonamida; 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metansulfonamida; 3,3-difluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida; trans-3-(cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-ciclobutansulfonamida; (1S,5S)-1-ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-3-azabi-ciclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida; și, (3S)-1-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]pirolidin-3-carbonitril; sau, o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Compușii care au aceeași formulă moleculară dar diferă după natură sau secvența de legare a atomilor acestora sau aranjamentul atomilor acestora în spațiu sunt denumiți "izomeri". Izomeri care diferă după aranjamentul atomilor acestora în spațiu sunt denumiți "stereoizomeri". Va fi apreciat de specialiști în domeniu că compusul cu formula I, IA, IB, IC sau ID poate exista ca diastereomeri *cis*- și *trans*- achirali.

În domeniul compușilor descriși sunt incluși toți izomerii (de ex. *cis*-, *trans*-, sau diastereomeri) compușilor descriși aici individual cât și în orice amestecuri. Toate aceste forme, inclusiv enantiomerii, diastereomerii, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvații (inclusiv hidrații), tautomerii, și amestecuri ale acestora, sunt incluși în compușii descriși. Amestecurile stereoizomerice, de ex. amestecuri de diastereomeri, pot fi separate în izomerii corespunzători ai acestora într-o manieră cunoscută prin intermediul metodelor potrivite de separare. Amestecurile diastereomerice de exemplu separați în izomerii corespunzători ai acestora într-o manieră cunoscută prin intermediul cristalizării fracționate, cromatografie, distribuție între solvenți, și proceduri similare. Această separare poate avea loc atât la nivelul unuia

dintre compușii inițiali cât și într-un compus cu formula I, IA, IB, IC sau ID în sine. Enantiomerii pot fi separați prin formarea sărurilor diastereomerice, de exemplu prin formarea sărurilor cu un acid chiral enantiomeric pur, sau prin intermediul cromatografiei, de exemplu prin HPLC, utilizând substraturi cromatografice cu liganzi chirali.

La utilizarea terapeutică pentru tratarea tulburărilor la mamifere, un compus al prezentei invenții sau compozițiile farmaceutice ale acestuia pot fi administrate oral, parenteral, topic, rectal, transmucozal, sau intestinal. Administrările paranterale includ injecții indirecte pentru a genera efect sistemic sau invecții directe în zona afectată. Administrarea topică include tratamentul pielii sau organelor ușor accesibile prin aplicarea locală, de exemplu, ochi sau urechi. Aceasta de asemenea include livrarea transdermală pentru a genera un efect sistemic. Administrarea rectală include forma de supozitoare. Căile preferate de administrare sunt cea orală și parenterală.

Săruri farmaceutic acceptabile a compușilor cu formula I, IA, IB, IC sau ID includ săruri bazice și de adiție acidă ale acestora. Săruri de adiție acidă potrivite sunt obținute din acizi care formează săruri netoxice. Exemplele includ sărurile acetat, adipat, aspartat, benzoat, bezilat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camzilat, citrat, ciclamat, edizilat, ezilat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexafluorofosfat, hibenzat, hidrocilorură/clorură, hidrobromură/bromură, hidriodură/iodură, izetionat, lactat, malat, maleat, malonat, mezilat, metilsulfat, naftilat, 2-napzilat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrogeno fosfat/dihidrogeno fosfat, piroglutamat, saharat, stearat, succinat, tannat, tartrat, tozilat, trifluoroacetat și xinofoat.

Săruri bazice potrivite sunt formate din baze care formează săruri netoxice. Exemplele includ sărurile de aluminiu, arginină, benzatină, calciu, colină, dietilamină, diolamină, glicină, lizină, magneziu, meglumină, olamină, potasiu, sodiu, trometamină și zinc.

Hemisăruri ale acizilor și bazelor pot fi de asemenea formate, de exemplu, săruri de hemisulfat și hemicalciu. Pentru o recapitulare a sărurilor potrivite, vezi *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, și Use* by Stahl și Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Săruri farmaceutic acceptabile a compușilor cu formula I, IA, IB, IC sau ID pot fi obținute, respectiv, prin una sau mai multe dintre următoarele trei metode: (i) prin reacția compusului cu formula I, IA, IB, IC sau ID cu acidul sau baza dorită; (ii) prin înlăturarea unei grupări protectoare labile la acid- sau bază dintr-un precursor potrivit al compusului cu formula I, IA, IB, IC sau ID sau prin deschiderea ciclului unui precursor ciclic potrivit, de exemplu, o lactonă sau lactam, utilizând baza sau acidul dorit; sau (iii) transformarea unei sări a compusului cu formula I, IA, IB, IC sau ID în alta prin reacția cu un acid sau o bază corespunzătoare sau prin intermediul unei coloane de schimb de ioni potrivită. Toate trei reacții sunt de obicei executate în soluție. Sarea rezultantă poate precipita și poate fi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sarea rezultantă poate varia de la ionizat complet până la aproximativ neionizat.

Compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții pot fi obținute prin metode bine cunoscute în domeniu, de ex., prin intermediul amestecării convenționale, dizolvare, granulare, producere de drageuri, levigare, emulsifiere, încapsulare, captare, liofizare sau uscarea prin pulverizare.

Compozițiile farmaceutice pentru utilizarea în conformitate cu prezenta invenție pot fi formulate în mod convențional, utilizând unul sau mai mulți purtători farmaceutic acceptabili care conțin excipienți și materiale auxiliare, care facilitează procesarea compusului activ în preparatele, care pot fi utilizate farmaceutic. Formularea adecvată depinde de calea aleasă de administrare. Excipienți și purtători farmaceutic acceptabili sunt în general cunoscuți specialiștilor în domeniu și sunt astfel incluși în prezenta invenție. Asemenea excipienți și purtători sunt descriși, de exemplu, în "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Formele invenției pot fi proiectate pentru a avea acțiune scurtă, eliberare rapidă, acțiune îndelungată, și eliberare prelungită. Astfel, formele farmaceutice pot fi formulate pentru eliberare controlată sau eliberare lentă.

Compozițiile farmaceutice potrivite pentru utilizarea în prezenta invenție includ compoziții în care ingredientele active sunt conținute într-o cantitate suficientă pentru a atinge scopul propus, adică, controlul sau tratamentul tulburărilor sau afecțiunilor. Mai specific, o cantitate terapeutic eficientă înseamnă o cantitate de compus eficientă pentru a preveni, atenua sau ameliora simptomele/semnele bolii sau pentru a prelungi supraviețuirea subiectului tratat.

Cantitatea de component activ, care este un compus al prezentei invenții, într-o compoziție farmaceutică și unitate de dozaj a acesteia, poate fi modificată sau ajustată pe larg în dependență de modul de administrare, potența unui compus particular și concentrația dorită. Determinarea unei cantități terapeutice eficiente se încadrează în aptitudinea specialiștilor în domeniu. În general, cantitatea de component activ va varia între 0.01% și 99% din greutatea compoziției.

În general, o cantitate terapeutic eficientă de dozaj de component activ se va încadra între 0.01 și 100 mg/kg de greutate corporală/zi, preferabil de la aproximativ 0.1 până la aproximativ 10 mg/kg de greutate corporală/zi, mai preferabil de la aproximativ 0.3 la 3 mg/kg de greutate corporală/zi, și chiar mai preferabil aproximativ 0.3 la 1.5 mg/kg de greutate corporală/zi. Trebuie să fie înțeles că dozajele pot varia în dependență de necesitățile fiecărui subiect și gravitatea tulburărilor sau bolilor tratate.

Doza dorită poate fi prezentată în mod convenabil în doze singulare sau ca doze divizate administrate la intervale de timp corespunzătoare, de exemplu, ca două, trei, patru sau mai multe sub-doze pe zi. Sub-doza în sine poate fi împărțită suplimentar, de ex., într-un număr de administrări cu intervale discrete; cum ar fi mai multe inhalări dintr-un insuflator sau prin aplicarea mai multor picături în ochi.

De asemenea, trebuie înțeles că doza inițial administrată poate fi crescută mai sus de nivelul superior pentru a ajunge mai repede la concentrația dorită în de plasmă. Pe de altă parte, doza inițială poate fi mai mică decât optimul și doza

zilnică poate fi crescută progresiv pe parcursul unui curs de tratament în dependență de fiecare situație în parte. Dacă este dorit, doza zilnică poate de asemenea fi divizată în mai multe doze pentru administrarea, de ex., de două până la patru ori pe zi.

Compușii prezentei invenții sunt direcționați către compușii pirolo[2,3-d]pirimidinici utili în calitate de inhibitori Janus Kinase (JAK-i). Aceștia sunt utili ca agenți terapeutici în legătură cu tratamentul sau prevenirea unei tuburări sau stări selectate dintre artrita reumatoidă, miozita, vasculita, urticaria, boala Crohn, colită ulcerativă, boala Alzheimer, lupus, nefrită, psoriazis, dermatită atopică, boli tiroidiene autoimune, scleroză multiplă, tulburări majore depresive, alergii, astm, boala Sjogren, sindromul ochiului uscat, rejecția de organ transplantat, xeno transplantare, diabet de Tip I și complicațiile de la diabet, cancer, leucemie, leucemia limfoblastică acută a celulelor de tip T, leucemia celulelor adulte de tip T activate de celule de tip B, limfoma difuză largă a celulelor B, boala inflamatorie a intestinului, șoc septic, disfuncție cardiopulmonară, tulburare pulmonară obstructivă cronică, boală respiratorie acută, cașexia, și alte indicații unde ar fi dorită o imunosupresie/immunomodulare, cuprinzând etapa administrării către subiect a unei cantități eficiente de compus al prezentei invenții.

Există cerințe substanțiale pentru agenți siguri și eficienți pentru a controla tulburările asociate cu JAK, cum ar fi dermatita atopică, atât la oameni cât și la animale. Piața pentru tratarea dermatitei atopice la animale este momentan dominat de corticosteroide, care cauzează efecte secundare dureroase și nedorite la animale, în special la animalele de companie cum ar fi câinii. Antihistaminele sunt de asemenea utilizate, dar sunt puțin eficiente. O formulare canină a ciclosporinei (ATOPICA™) este la moment comercializată pentru dermatita atopică, dar este scumpă și are o eficiență scăzută. În plus, mai sunt probleme cu GI toleranța cu ATOPICA™. Compușii prezentei invenții sunt inhibitori JAK cu eficiență selectivă împotriva JAK1. Acești compuși trebuie să ofere o alternativă utilizării de steroizi și oferă rezoluție pentru prurite cronice și inflamații care pot persista la dermatita atopică sau regresează încet după înlăturarea alergenului sau agentului cauzal, cum ar fi dermatitele alergice la înțepături de purici.

Compușii prezentei invenții pot fi administrați în formă farmaceutic acceptabilă atât singur sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți suplimentari care modulează sistemul imunitar al mamiferului sau cu agenți anti-inflamatori. Acești agenți pot include dar fără a se limita la ciclosporina A (de ex., Sandimmune™ sau Neoral™, rapamicina, FK-506 (tacrolimus), leflunomida, deoxispergualina, micofenolat (de ex., Cellcept™, azatioprina (de ex., Imuran™), daclizumab (de ex., Zenapax™), OKT3 (de ex., Orthocolone™), AtGam, aspirina, acetaminofen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, și steroide anti-inflamatorii (de ex., prednisolona sau dexametazona). Acești agenți pot fi administrați ca parte a unei, sau în forme de dozaj separate, pe același, sau diverse căi de administrare, și cu același sau diverse orare de administrare în conformitate cu practica farmaceutică standard cunoscută unui specialist în domeniu.

În consecință, invenția oferă metode de tratare sau prevenire a unei afecțiuni, stări sau tulburări asociate cu JAK la un subiect, cum ar fi un subiect uman sau un mamifer ne-uman, cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de unul sau mai mulți compuși descriși aici la un subiect. Subiecți potriviți care pot fi tratați includ animale domestice sau sălbatice, animale de companie, cum ar fi câini, pisici, cai și altele; efective de animale inclusiv, vaci și alte ruminante, porci, păsări de curte, iepuri și altele; primat, de exemplu maimuțe, cum ar fi maimuțele rhesus și cynomolgus (cunoscute de asemenea ca mîncătoare de crabi sau cu coada lungă), marmote, tamarini, cimpanzei, macaci și altele; și rozători, cum ar fi șobolani, șoareci, gerbili, porcușori de guinea și altele. Într-un exemplu, compusul este administrat într-o formă farmaceutic acceptabilă, opțional într-un purtător farmaceutic acceptabil.

Stările în care tratarea selectivă a căii JAK sau modularea kinazelor JAK, în special JAK1, sunt avute în vedere ca fiind utile terapeutic includ, artrita, astmul, bolile autoimune, cancer sau tumori, diabet, unele boli de ochi, tulburări sau stări, inflamații, inflamații intestinale, alergii sau stări, boli neurodegenerative, psoriazis, și rejecție de transplant. Stări care pot beneficia de la inhibiția selectivă a JAK1 sunt discutate detaliat mai jos.

În consecință, compusul cu formula I, IA, IB, IC sau ID, sau săruri farmaceutic acceptabile ale acestuia, și compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utilizate pentru a trata o varietate de stări sau boli cum ar fi următoarele: Artrita, inclusiv artrita reumatoidă, artrita juvenilă, și artrita psoriatică;

Boli și tulburări autoimune, inclusiv cele desemnate ca fiind afecțiuni autoimune ale unui singur organ sau ale unui singur tip de celule, de exemplu tiroidita Hashimoto, anemia hemolitică autoimună, gastrita atrofică autoimună a anemiei pernicioasă, encefalomielita autoimună, orbita autoimună, boala Goodpasture, trombocitopenia autoimună, oftalmia simpatică, miastenia gravis, boala Graves, ciroză biliară primară, hepatită agresivă cronică, colită ulcerativă și glomerulopatie membranoasă, cele desemnate că implică tulburări autoimune sistemice, de exemplu lupus eritematosic sistemic, artrită reumatoidă, sindrom Sjogren, sindrom Reiter, polimiozită-dermatomiozită, scleroză sistemică, poliartrita nodosa, scleroză multiplă și pemfigus bulos, și boli autoimune adiționale, care pot fi bazate pe celule de tip O (umoral) sau bazate pe celule de tip T, inclusiv sindromul Cogan, spondilită anchilozantă, granulomatoză Wegener, alopecie autoimună, diabet de tip I sau juvenil, sau tiroidita;

Cancer sau tumori, inclusiv cancerul tractului alimentar/gastrointestinal, cancer de colon, cancer hepatic, cancer de piele inclusiv tumoarea mastocitelor și carcinomul celulelor scuamoase, cancer de sân și mamar, cancer ovarian, cancer de prostată, limfoma, leucemia, inclusiv leucemia mielogenoasă acută și leucemia mielogenoasă cronică, cancer renal, cancer pulmonar, cancer muscular, cancer de oase, cancerul vezicii urinare, cancer cerebral, melanoma inclusiv orală și melanoma metastatică, sarcoma Kaposi, mielomele inclusiv mieloma multiplă, tulburări mieloproliferativă, retinopatie diabetică proliferativă, sau tulburări angiogenice asociate inclusiv tumorile solide;

Diabet, inclusiv diabetul de Tip I sau complicații ale diabetului;

Afecțiuni, stări și tulburări ale ochilor, inclusiv afecțiuni imune ale ochilor, cheratoconjunctivita, conjunctivita vernale, uveita inclusiv uveita asociată cu boala Behcet și uveita indusă de lentile, cheratita, cheratita herpetică, cheratita conică, distrofie epitelială corneală, cheratoleucoma, urticarie oculară, ulcer Mooren, sclerita, oftalmopatie Grave, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, cheratoconjunctivita sicca (ochi uscat), flictenula, iridociclita, sarcoidoză, oftalmopatie endocrină, oftalmia simpatică, conjunctivita alergică, sau neovascularizarea oculară;

Inflamații intestinale, alergii sau stări inclusiv boala Crohn și/sau colita ulcerativă, boala inflamatorie a intestinului, boala celiacă, proctita, gastroenterita eosinofilică, sau mastocitoza;

Afecțiuni neurodegenerative inclusiv boala neuronilor motori, boala Alzheimer, boala Parkinson, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, ischemia cerebrală, sau boala neurodegenerativă cauzată de răni traumatice, lovături, glutamat neurotoxicitate sau hipoxie; ischemic/reperfuziunea rănilor în atac cerebral, ischemia miocardială, ischemia renală, atac de cord, hipertrofie cardiacă, ateroscleroza și arterioscleroza, hipoxia organelor, sau agregarea trombocitelor;

Afecțiuni, stări sau tulburări ale pielii inclusiv dermatita atopică, eczema, psoriazis, scleroderma, prurita sau alte stări pruritice;

Reacții alergice inclusiv dermatite alergice la mamifere (inclusiv bolile alergice la cai cum ar fi hipersensibilitatea la înțepături), eczema de vară, mâncărime dulce la cai, heaves, boli inflamatorii ale căilor respiratorii, obstrucția recurentă a căilor respiratorii, reacție hipersensibilă a căilor respiratorii, și boala pulmonară obstructivă cronică;

Astm și alte boli obstructive recurente ale căilor respiratorii, inclusiv astm cronic sau învechit, astm târziu, bronșită, astm bronhial, astm alergic, astm intrinsec, astm extrinsec, sau astm la praf;

Rejecție de transplant, inclusiv rejecția de transplant de țesut pancreatic, rejecția transplântului de măduvă de oase, boala grafa-contra-gazdă, rejecție de organe și celule cum ar fi măduva de oase, cartilaj, cornee, inimă, disc intervertebral, insuliță, rinichi, limb, ficat, plămân, mușchi, mioblast, nerv, pancrea, piele, intestin mic, sau trahee, sau xeno transplantare; și

Alt exemplu oferă o metodă de inhibiție selectivă a enzimei JAK1, care include contactarea enzimei JAK sau cu o cantitate ne-terapeutică sau o cantitate terapeutică eficientă de unul sau mai mulți compuși discutați în prezenta invenție. Asemenea metode se pot desfășura *in vivo* sau *in vitro*. Contactul *In vitro* poate implica un test de screening pentru a determina eficiența unuia sau mai multor compuși împotriva enzimei selectate la diverse cantități și concentrații. Contactul *in vivo* cu o cantitate terapeutică eficientă a unuia sau mai multor compuși poate implica tratamentul bolii, tulburării sau stării descrise, sau profilaxia rejecției de transplant de organ la un animal în care are loc contactul. Efectul unuia sau mai multor compuși asupra enzimei JAK și/sau animalei gazdă pot de asemenea fi determinate și măsurate. Metodele de determinare a activității JAK le includ pe cele descrise în Exemple la fel și cele descrise în WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 și WO2007/012953.

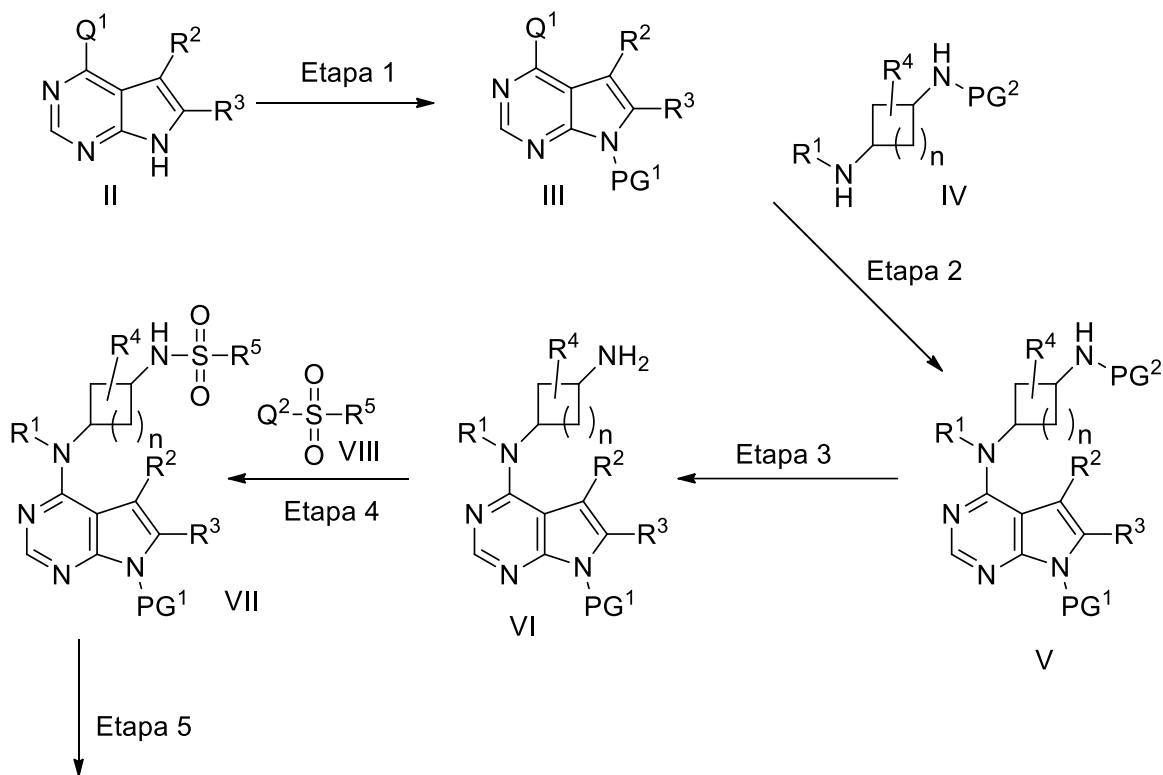
Sinteza chimică

Următoarele scheme și descrierile scrise oferă detalii generale referitor la obținerea compușilor prezentei invenții.

SULFONAMIDE

Compușii cu formula I, în care p este 2, X este NH, Y este AR⁵, și A este o legătură, pot fi obținuți conform Schemei 1.

Schema 1



Va fi evident pentru specialiștii din domeniu că grupele funcționale sensibile (GF) pot fi protejate sau deprotejate la necesitate pe parcursul sintezei unui compus din invenție. Protecția și deprotecția poate fi realizată prin metode convenționale, așa cum este descris, de exemplu, în “Protective Groups in Organic Synthesis” de T. W. Greene și P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), și referințele de acolo. Astfel, în Schema 1, Etapa 1, un compus cu formula II, unde Q¹ este halogen, este tratat cu un agent de protecție, obținându-se un compus cu formula III, unde PG¹ este o grupă de protecție arilsulfonil așa ca benzensulfonil, sau preferabil *para*-toluensulfonil (“tozil”). Grupa de protecție poate fi instalată prin reacția compusului cu formula II cu o arilsulfonil clorură, preferabil tozil clorura, în prezența de o bază așa ca soluția apoasă de hidroxid de sodiu și un solvent organic ca acetona. Reacția de obicei decurge la 0°C până și aproximativ 50°C, preferabil la aproximativ 23°C (temperatura camerei). Alternativ, bazele ca hidrura de sodiu și tert-butoxidul de potasiu pot fi folosite, utilizând un solvent potrivit ca N,N-dimetilformamida sau tetrahidrofuran. Unii compuși cu formula II sunt cunoscuți din literatură și au fost obținuți prin metode descrise mai sus. De exemplu, sinteza compusului cu formula II, unde Q¹ este Cl și R² și R³ sunt hidrogen au fost raportați anterior, de exemplu în WO 2007 012953.

În Schema 1, Etapa 2, compusul protejat cu formula III este combinat cu 1-2 echivalenți de o amină cu formula IV în prezența de 1-3 echivalenți de o bază și un solvent protic, obținându-se un compus cu formula V. Bazele portovite sunt trietilamina, diizopropiletilamina, și carbonat de potasiu în timp ce solvenții potriviți includ metanol, etanol, alcool diizopropilic și apa sau amestecurile acestora. Reacția de obicei decurge la aproximativ 23°C până la 150°C, preferabil la 75°C. De menționat că amina cu formula IV conține o grupă amină secundară care este protejată cu o grupă protectoare PG² care poate fi înlăturată în condițiile care nu conduc la pierderea grupei PG¹. Grupele protectoare potrivite PG² includ t-butoxilcarbonil (“Boc”) și (“Cbz”), preferabil benziloxicarbonil.

În Schema 1, Etapa 3, grupa de protecție PG² este înlăturată din compusul cu formula V în condițiile care nu conduc la pierderea lui PG¹, obținându-se o amină primară (sau o sare a acesteia) cu formula VI. În cazurile când PG² este benziloxicarbonil, grupa protectoare benziloxicarbonil poate fi înlăturată prin hidrogenoliza unde compusul cu formula V este expus la hidrogen sau un reagent de transfer de hidrogen ca ciclohexena în prezența de catalizator de hidrogenare ca hidroxidul de paladiu, folosind un solvent așa ca metanol, acid acetic sau, preferabil, etanol. Alternativ, când PG² este benziloxicarbonil, grupa protectoare benziloxicarbonil poate fi înlăturată prin tratarea compusului cu formula V cu o soluție de bromură de hidrogen (aproximativ 6 echivalenți) în acid acetic opțional în prezența unui solvent potrivit ca acetat de etil la o temperatură de la minus 20°C până la 40°C, preferabil mai puțin de 25°C. Această ultimă metodă de deprotecție este preferată când n este 1, R², R³ și R⁴ sunt hidrogen, R¹ este metil, PG¹ este tozil și PG² este benziloxicarbonil și conduce la amina cu formula VI în formă de sare dihidrobromură. Când PG² este t-butoxicarbonil, grupa protectoare t-butoxicarbonil poate fi înlăturată prin tratare cu un exces de un acid așa ca acid clorhidric sau acid trifluoroacetic într-un solvent ca diclorometan sau 1,4-dioxan.

În Schema 1, Etapa 4, amina primară cu formula VI (sau sarea acesteia) este transformată într-un derivat sulfonamic potrivit cu formula VII prin tratare cu un derivat activat al acidului sulfonic cu formula VIII, unde Q²

este halogen, O-alkil sau O-aril în prezența unei baze. Cel mai frecvent, VIII este un derivat sulfonyl clorură unde Q^2 este Cl. Multe sulfonyl cloruri pot fi obținute din surse comerciale. De asemenea, unele metode existente pentru obținerea sulfonyl clorurilor, care sunt bine cunoscute pentru specialiștii din domeniu și au fost descrise în texte ca "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). De obicei, amina cu formula VI este tratată cu un derivat sulfonyl clorură cu formula VIII unde Q^2 este Cl în prezența a cel puțin un echivalent de o bază așa ca trietilamina sau diizopropilamina într-un solvent potrivit așa ca diclorometan, tetrahidrofuran sau acetonitril. Când o sare a unei amine este utilizată, un echivalent adăugător de bază se folosește pentru fiecare echivalent de acid ce formează sarea. De exemplu, la folosirea unei sari dihidrobromură, doi extra echivalenți de bază sunt folosiți. Reacția poate decurge de la aproximativ minus 20°C până la aproximativ 50°C, preferabil de pornit reacția la 0°C și apoi de o încălzit până la 23°C (temperatura camerei).

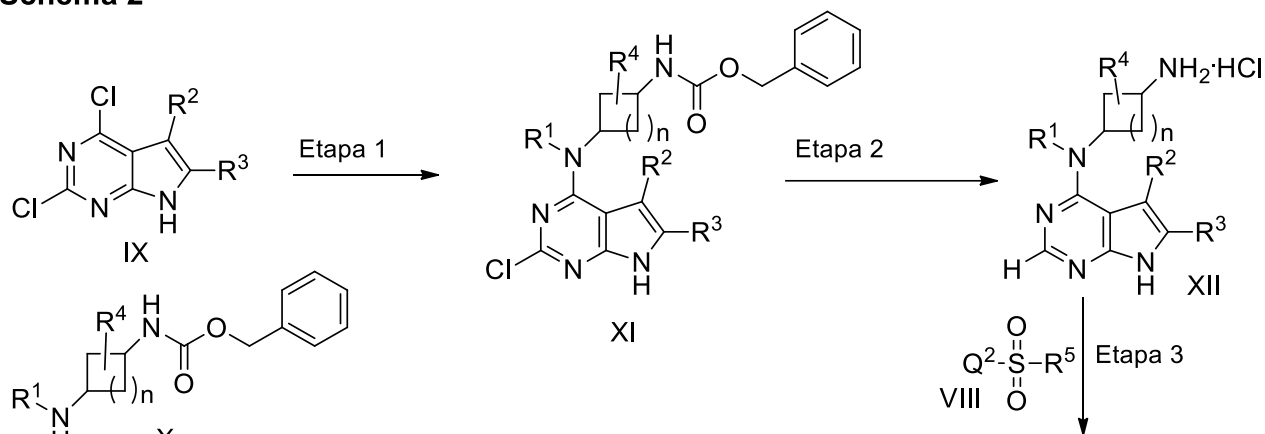
În cele din urmă, în Schema 1, Etapa 5, derivatul sulfonamidic cu formula VII este deprotecat, obținându-se un compus cu formula 1, unde p este 2, X este NH, Y este AR^5 și A este o legătură. De obicei sunt folosite două metode, alegerea cărora este determinată de compatibilitatea condițiilor cu alte grupe funcționale în moleculă. Prima metodă implică expunerea compusului cu VII la un exces (aproximativ 4 echivalenți) de bază așa ca hidroxidul de litiu sau hidroxid de sodiu. Reacția decurge într-un amestec de solvent ce conține apă și un alcool ca metanol sau etanol. Ea poate de asemenea decurge într-un amestec de apă și tetrahidrofuran, și, opțional un alcool ca metanol sau etanol. Reacția poate decurge la o temperatură de aproximativ 23°C până la 100°C, de obicei aproximativ 60°C. A doua metodă, este preferată în cazurile când în moleculă este prezentă o funcționalitate sensibilă la hidroxid, include reacția compusului cu formula VII cu un exces de fluorură de tetrabutlamoniu (4-25 echivalenți) într-un solvent ca 1,2-dimetoxietan sau, preferabil tetrahidrofuran. Deprotecția este realizată la o temperatură de la 0°C până la 60°C, preferabil de aproximativ 23°C.

Compușii cu formula II, unde Q^1 este halogen, sunt comercial accesibili sau sunt cunoscuți din literatura chimică. De exemplu, 4-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina, unde Q^1 este Cl și R^2 și R^3 sunt ambii hidrogen, este un compus ușor disponibilă din comerț.

Compușii cu formula IV sunt cunoscuți în literatura chimică sau poate fi obținută prin reacții chimice standard bine cunoscute pentru o persoană din domeniu.

O metodă alternativă de obținere a compușilor din invenție unde p este 2, X este NH, Y este AR^5 , A este o legătură, este reprezentată în Schema 2.

Schema 2



I (p = 2, X = NH, Y = AR^5 , A = legatura)

În Schema 2, Etapa 1, un compus cu formula IX este combinat cu un derivat benziloxycarbamat cu formula X în prezența unei baze (1-5 echivalenți), obținându-se un derivat benziloxycarbamat cu formula XI. Reacția este realizată într-un solvent așa ca apa sau un alcool ca etanol, opțional cu adăugarea de un co-solvent miscibil așa ca tetrahidrofuran. Bazele potrivite includ carbonat de potasiu, carbonat de ceziu, trietilamina și diizopropiletilamina. Reacția decurge de la aproximativ 23°C până la aproximativ 100°C. Unde n este 1, R^2 , R^3 și R^4 sunt hidrogen, și R^1 este metil, condițiile preferențiale de decurgere a reacției este apa, folosind carbonat de potasiu (3 echivalenți) în calitate de bază, pornind reacția de la aproximativ 23°C și apoi încălzind-o până la 95°C.

În Schema 2, Etapa 2, derivatul benziloxycarbamat cu formula XI este deprotecat prin expunere la hidrogen sau la un reagent de transfer de hidrogen așa ca ciclohexena în prezență de catalizator de hidrogenare cum este hidroxidul de paladiu. În același timp, în condițiile de deprotecție, atomul de clor din poziția 2 ai inelului 7H-pirololo[2,3-d]pirimidinic este substituit prin hidrogen, obținându-se o sare hidroclorura aminei cu formula XII. Reacția decurge într-un solvent așa ca metanol sau etanol la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 80°C. Când R^2 , R^3 și R^4 sunt hidrogen, și R^1 este metil, condițiile preferate de decurgere a reacției sunt în etanol la aproximativ 78°C, folosind hidroxid de paladiu în calitate de catalizator, și ciclohexena (aproximativ 20 echivalenți) în calitate de reagent de transfer de hidrogen.

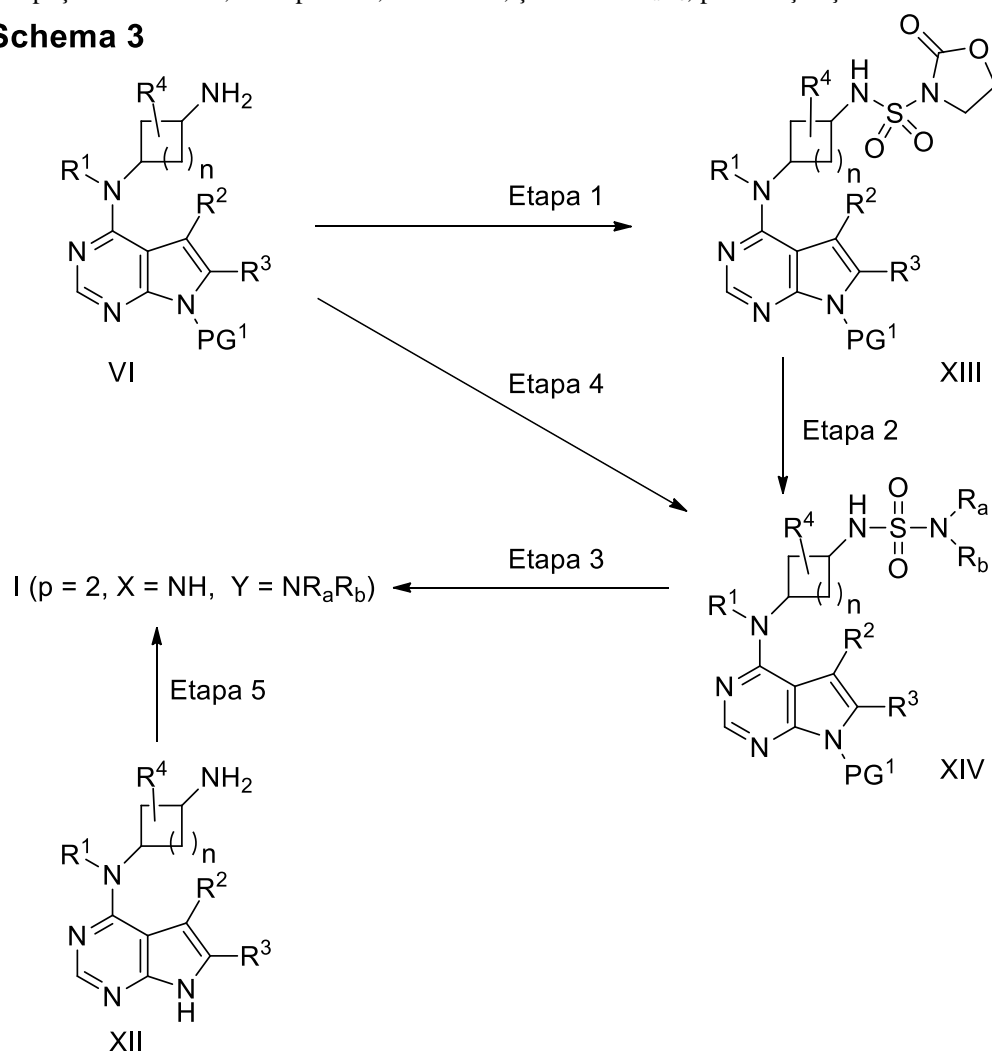
În cele din urmă, în Schema 2, Etapa 3, hidroclorura aminei cu formula XII este transformată într-o sulfonamidă cu formula I, unde p este 2, X este NH, Y este AR⁵, A este o legătură prin reacția cu un derivat ai acidului sulfonic activat cu formula VIII, unde Q² este halogen, O-alkil sau O-aril în prezență de cel puțin doi echivalenți de bază. Cel mai frecvent, VIII este un derivat sulfonil clorură unde Q² este Cl. Bazele potrivite includ trietilamina, diizopropiletilamina și carbonat de potasiu. Solvenții potriviți includ N,N-dimetilformamida, și un amestec de tetrahidrofuran și apa. Reacția poate decurge la temperatură de aproximativ minus 20°C până la 50°C preferabil la 23°C. Alternativ, hidroclorura aminei cu formula XII este inițial tratată cu aproximativ 2 echivalenți de trimetilclorosilan în prezență de aproximativ 2-3 echivalenți de bază așa ca bis(dimetilsilil)amida de litiu sau bis(dimetilsilil)amida de sodiu într-un solvent aprotic potrivit ca tetrahidrofuranul. Când, după aproximativ 1 oră, aproximativ 1.2 echivalenți de sulfonil clorură cu formula VIII, Q² este Cl se adaugă, obținându-se, după prelucrare, sulfonamida cu formula I, unde p este 2, X este NH, Y este AR⁵, A este o legătură. Reacția poate decurge la o temperatură de aproximativ minus 20°C până la aproximativ 50°C, preferabil la aproximativ 23°C.

Compușii cu formula IX, sunt comercial accesibili sau sunt cunoscuți în literatura chimică. De exemplu, 2,4-dicloro-7H-pirolo[2,3-d]pirimidina, unde R² și R³ sunt ambii hidrogen, este comercial accesibilă. Sinteza sa este descrisă în PCT Publicația Internațională No. WO2007/012953.

SULFAMIDE

Compușii cu formula I, unde p este 2, X este NH, și Y este NR_aR_b, pot fi obținuți în conformitate cu Schema 3.

Schema 3



În Schema 3, Etapa 1, o amină cu formula VI (sau sarea acesteia), unde PG¹ este o grupă de protecție arilsulfonil așa ca benzensulfonil, sau preferabil tozil, este transformat în derivatul oxazolidinonic cu formula XIII. Inițial, o soluție de N-clorosulfonilzocianat (1 echivalent) se adaugă atent la soluția de 2-bromoetanol (1 echivalent) la o temperatură de aproximativ -40°C până la aproximativ 10°C, preferabil de aproximativ 0°C. Subsecvent, după 0.5 până la 2 ore, o soluție de amină cu formula VI (1 echivalent) și o bază ca trietilamina sau diizopropiletilamina (aproximativ 3 echivalenți, plus un echivalent la fiecare mol de acid ce formează sare) se adaugă lent și reacția se încălzește până la aproximativ 23°C pentru un interval de timp de la 10 până la 24 ore. Solvenții potriviți pentru reacție includ cloroform sau preferabil diclorometan.

În Schema 3, Etapa 2, derivatul oxazolidinonic cu formula XIII interacționează cu 1-3 echivalenți de o amină cu formula HNR_aR_b, în prezența unei baze (2-5 echivalenți), obținându-se derivatul sulfamidic cu formula XIV. Bazele potrivite includ trietilamina și diizopropiletilamina. Reacția preferabil decurge la o încălzire de la 90°C până la

aproximativ 150°C într-o veselă rezistentă la presiune, folosind un solvent potrivit ca N,N-dimetilformamida sau acetonitrilul.

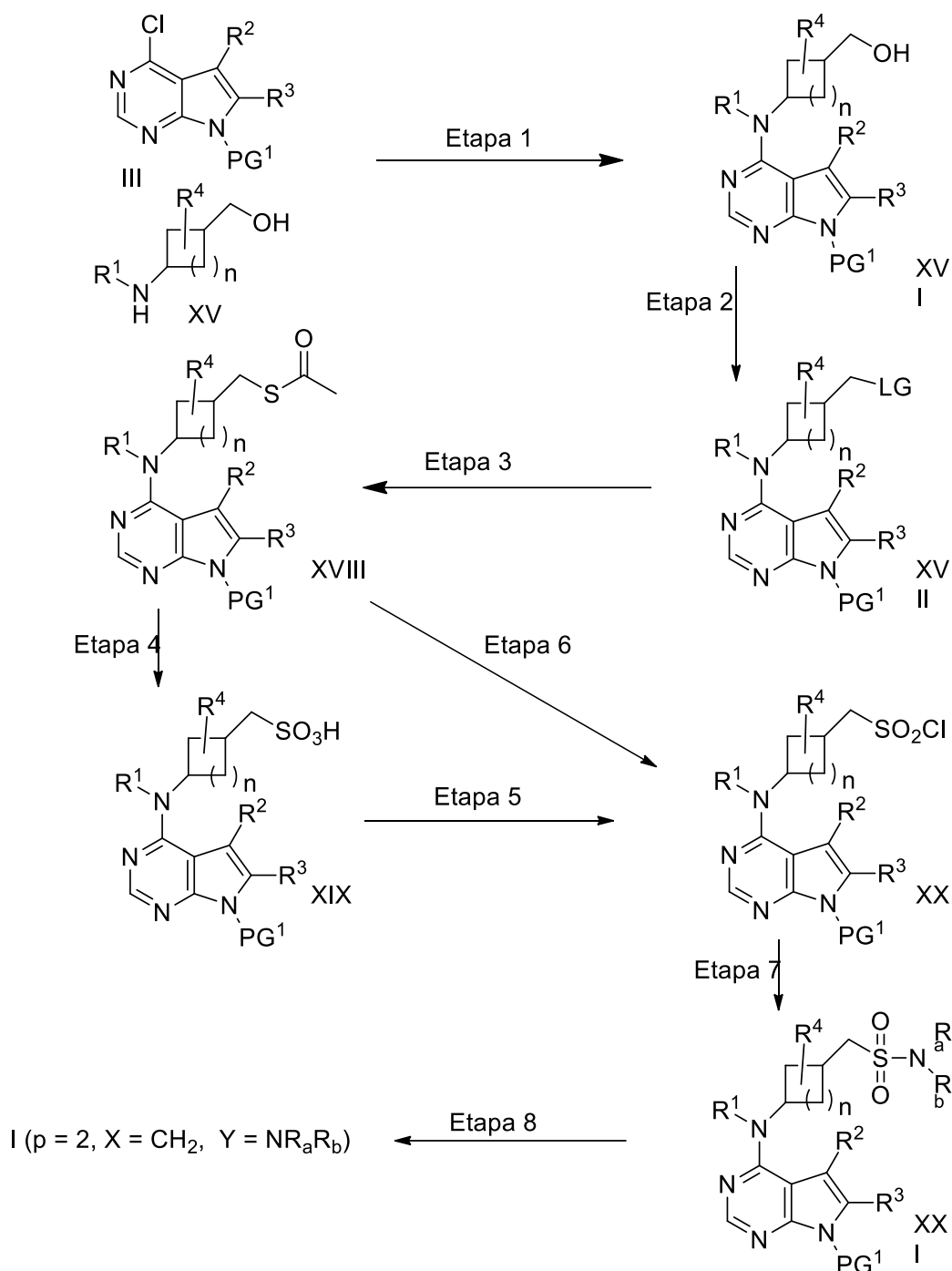
În Schema 3, Etapa 3, compusul cu formula XIV este deprotejat, înlăturând gruparea de protecție arilsulfonil PG¹, obținându-se derivatul sulfamidic cu formula 1, unde p este 2, X este NH, și Y este NR_aR_b. Reacția poate fi realizată prin una din cele două metode generale descrise în Schema 1, Etapa 5. Din nou, alegerea metodei de deprotecție este determinat de compatibilitatea condițiilor cu alte grupe funcționale din moleculă. Alternativ, sulfamidele cu formula XIV pot fi obținute direct din o amină cu formula VI (sau sarea acesteia). Astfel, în Schema 3, Etapa 4, amina cu formula VI (sau sarea acesteia) este tratată cu sulfamoil clorura cu formula Cl-SO₂NR_aR_b și o bază ca trietilamina sau diizopropiletilamina așa cum este descris în Schema 1, Etapa 4. Sulfamoil clorurile cu formula Cl-SO₂NR_aR_b pot fi obținute, în schimb, din aminele cu formula HNR_aR_b în corespundere cu procedurile revizuite de W. R. Bowman și R. J. Marmon în "Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Volume 2", Pergamon (1995).

Compușii cu formula I, unde p este 2, X este NH, și Y este NR_aR_b pot fi de asemenea obținuți direct dintr-o amină cu formula XII (sau sarea acesteia). Astfel, în Schema 3, Etapa 5, amina cu formula XII (sau sarea acesteia) este tratată cu o sulfamoil clorură cu formula Cl-SO₂NR_aR_b și o bază ca trietilamina sau diizopropiletilamina așa cum este descris în Schema 1, Etapa 4. Aminele cu formula XII se obțin așa cum este descris în Schema 2. Aminele cu formula XII (sau sarea acesteia) pot fi obținute prin înlăturarea grupei protectoare arilsulfonil PG¹ dintr-un compus cu formula VI (cu referință la Schema 1). Deprotecția poate fi realizată prin una sau două metode generale de deprotecție descrise în Schema 1, Etapa 5. Alegerea metodei de deprotecție este determinată de compatibilitatea condițiilor cu alte grupe funcționale din moleculă.

SULFONAMIDE INVERSATE

Compusul cu formula I, unde p este 2, X este CH₂, și Y este NR_aR_b, poate fi obținut în corespundere cu Schema 4.

Schema 4



În Schema 4, Etapa 1, un compus cu formula III (cu referire la Schema 1), este combinat cu un aminoalcool cu formula XV în prezența unei baze și un solvent polar, obținându-se un compus cu formula XVI. Bazele potrivite includ trietilamina și diizopropilamilamina în timp ce solvenții potriviți includ metanol, alcool diizopropilic și acetona. Reacția de obicei decurge la aproximativ 23°C până la aproximativ 70°C. Preferabil, o cantitate catalitică (aproximativ 1 mole %) iodura de potasiu se adaugă la reacție.

În Schema 4, Etapa 2, compusul cu formula XVI este transformat într-un compus cu formula XVII, unde LG este o grupare fugace bromo, iodo, metansulfonat sau, preferabil, *para*-toluensulfonat. Metodele de instalare a unor asemenea grupări fugace sunt foarte bine cunoscute de persoanele din domeniu și au fost descrise în texte ca "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). În cazul când LG este *para*-toluensulfonat, compusul cu formula XVI este tratat cu *para*-toluensulfonil clorură în prezență de o bază ca trietilamina, diizopropilamilamina sau N,N-dimetilaminopiridina într-un solvent aprotic ca diclorometan sau tetrahidrofuran. Reacția decurge la o temperatură de aproximativ -10°C până la aproximativ 40°C, preferabil, începând la aproximativ 0°C și lăsând-o să se încălzească până la aproximativ 23°C.

În Schema 4, Etapa 3, compusul cu formula XVIII este combinat cu o sarea a acidului tioacetic, preferabil tioacetat de potasiu, obținându-se un derivat tioesteric cu formula XVIII. Reacția poate fi realizată într-un solvent polar ca

N,N-dimetilformamida sau N-metilpirolidina, la o temperatură de aproximativ 23°C până la aproximativ 80°C, preferabil la aproximativ 55°C.

În Schema 4, Etapa 4, derivatul tioesteric cu formula XVIII este convertit în derivatul acidului sulfonic cu formula XIX prin reacția cu o soluție de peroxid de hidrogen, de obicei 30% din greutate. Reacția este realizată într-un solvent acid ca acidul formic sau acetic la o temperatură de aproximativ 0°C până la aproximativ 40°C, preferabil la aproximativ 23°C.

În Schema 4, Etapa 5, derivatul acidului sulfonic cu formula XIX este convertit în derivatul sulfonil clorură cu formula XX. Unele metode de efectuare a unor asemenea transformări a acestei grupe funcționale sunt cunoscute în literatură. Metoda preferată prevede trarea compusului cu formula XIX cu un exces (3-15 echivalenți) de tionil clorură în prezența unei cantități catalitice de N,N-dimetilformamida într-un solvent aprotic ca diclorometan sau cloroform. Reacția poate decurge de la aproximativ minus 20°C până la aproximativ 100°C, preferabil începând reacția la 0°C, și apoi încălzind-o până la aproximativ 75°C.

Alternativ, în Schema 4, Etapa 6, derivatul tioesteric cu formula XVIII poate fi direct convertit în derivatul sulfonil clorură cu formula XX prin tratament cu un agent de clorurare. Unele metode pentru efectuarea unor asemenea transformări a acestei grupe funcționale sunt cunoscute în literatură. Agenții de clorurare includ clorul gazos și N-clorosuccinimida, și reacția este de obicei efectuată în prezența unui acid ca acidul clorhidric sau acid acetic. Sistemele de solvenți apoși amestecați ca apa și diclorometan și apa și acetonitril sunt frecvent utilizate.

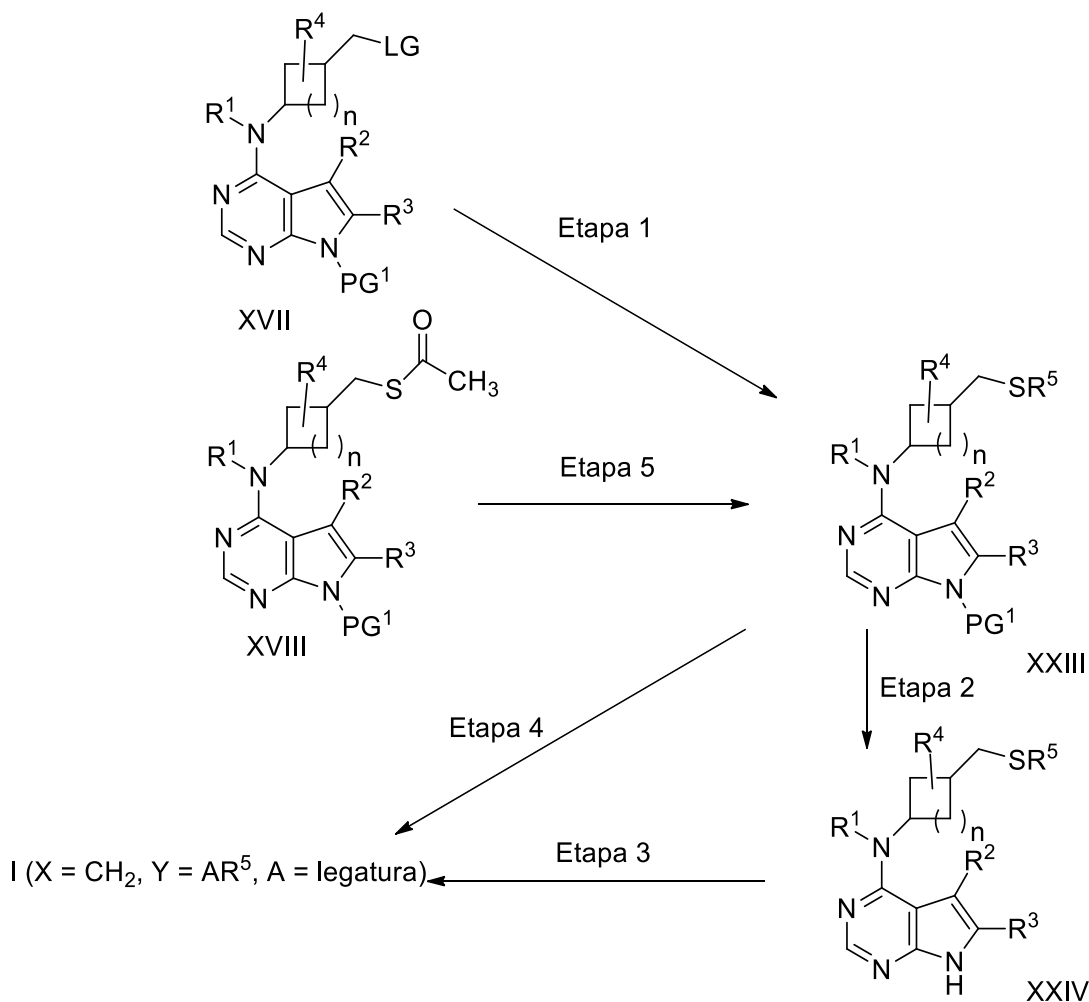
În Schema 4, Etapa 7, derivatul sulfonil clorură cu formula XX este combinat cu 1-3 echivalenți de o amină cu formula HNR_aR_b , formând un derivat sulfonamidic cu formula XXI. Reacția este realizată în prezența de cel puțin un echivalent de o bază ca trietilamina sau diizopropiletilamina la o temperatură de la aproximativ minus 20°C până la aproximativ 50°C, preferabil, inițiind reacția la aproximativ 0°C și încălzind-o până la aproximativ 23°C. Reacția este realizată într-un solvent aprotic ca tetrahidrofuran sau diclorometan.

În cele din urmă în Schema 4, Etapa 8, grupa protectoare arilsulfonil PG^1 este înlăturată, obținându-se un compus cu formula I, unde p este 2, X este CH_2 , și Y este NR_aR_b . Reacția poate fi realizată prin una din cele două metode generale de deprotecție descrise pentru Schema 1, Etapa 5. Alegerea metodei de deprotecție este determinată de compatibilitatea condițiilor cu alte grupe funcționale din moleculă. Aminoalcoolii cu formula XV sunt cunoscuți în literatura chimică sau pot fi obținuți prin metode bine cunoscute în domeniu.

SULFONE, Sulfoxizi și Tioeteri

Compusul cu formula I, unde p este 0, 1, sau 2, X este CH_2 , Y este AR^5 și A este o legătură, poate fi obținut în corespundere cu Schema 5.

Schema 5



În Schema 5, Etapa 1, un compus cu formula XVII (cu referire la Schema 4) este tratat cu 1-2 echivalenți de un tiol cu formula R⁵SH în prezență de 1-2 echivalenți de bază, formând sulfura cu formula XXIII. Bazele potrivite includ hidrura de sodiu, bis(trimetilsilil)amida de sodiu, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ena (DBN) și preferabil, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena (DBU). Reacția este realizată într-un solvent ca N,N-dimetilformamida sau N-metilpirolidinona la temperatura de la aproximativ 0°C până la aproximativ 50°C, preferabil la aproximativ 23°C.

În Schema 5, Etapa 2, compusul cu formula XXIII este deprotejat, înlăturând gruparea protectoare arilsulfonil PG¹ cu formarea compusului cu formula XXIV. Reacția poate fi realizată prin una din cele două metode generale de deprotecție descrise în Schema 1, Etapa 5. Alegerea metodei de deprotecție este determinat prin compatibilitatea condițiilor cu alte grupe funcționale din moleculă.

În Schema 5, Etapa 3, o sulfură cu formula XXIV este oxidat, formând o sulfonă cu formula I, unde p este 2, X este CH₂, Y este AR⁵ și A este o legătură. Unele metode sunt cunoscute în literatură și toate includ folosirea unui oxidant ca acidul meta-cloroperbenzoic, peroxid de hidrogen, sau peroximonosulfat de potasiu (Oxone[®]). O metodă preferată include tratarea compusului cu formula XXIV cu 2 echivalenți de peroximonosulfat de potasiu (Oxone[®]) într-un amestec de solvenți format din tetrahidrofuran, etanol și apă la o temperatură de aproximativ 23°C. Sulfura cu formula XXIV poate fi de asemenea oxidată în condiții moi, de exemplu folosind 1 echivalent de acid meta-clorobenzoic într-un solvent ca diclorometan la aproximativ 0°C, formând un sulfoxid cu formula I, unde p este 1, X este CH₂, Y este AR⁵ și A este o legătură.

Se observă că ordinea etapelor 2 și 3 în Schema 5, poate fi inversate opțional așa ca etapa de oxidare să fie realizată înainte de etapa de deprotecție.

Compușii cu formula I, unde p este 0, X este CH₂, Y este AR⁵ și A este o legătură sunt obținuți în Schema 5, Etapa 4 prin înlăturarea grupării de protecție arilsulfonil PG¹ din compusul cu formula XXIII. Reacția poate fi realizată prin una din cele două metode generale de deprotecție descrise în Schema 1, Etapa 5. Din nou, alegerea metodei de deprotecție este determinată de compatibilitatea condițiilor cu alte grupe funcționale din moleculă.

În Schema 5, Etapa 5, compușii cu formula XXIII sunt obținuți alternative dintr-un derivat tioacetat cu formula XVIII. Inițial, tioacetatul cu formula XVIII este dizolvat într-un solvent ca etanol, metanol, sau apa (sau un amestec al acestora). O bază potrivită așa ca carbonat de potasiu sau carbonat de ceziu (aproximativ 2 echivalenți) se adaugă și azotul se barbotează prin soluție pentru a înlătura oxigenul. Apoi se adaugă un agent de alchlare cu formula R⁵-LG, unde LG is o grupare fugace așa ca bromo, iodo, methanesulfonat sau, para-toluen-sulfonat. Reacția este

realizată la o temperatură de la aproximativ minus 20°C până la aproximativ 30°C. Preferabil, reacția pornește la aproximativ 0°C și apoi este încălzită până la aproximativ 23°C.

Mulți tioli cu formula R⁵SH și agenți de alchilare cu formula R⁵-LG pot fi obținuți din surse comerciale. De asemenea, unele metode ce există pentru prepararea unor asemenea compuși, sunt bine cunoscute pentru specialiștii din domeniu și au fost descrise în texte ca "Advanced Organic Chemistry" de J. March, John Wiley & Sons (1985). Se observă că unii compuși din invenție pot fi obținuți prin transformările grupelor funcționale la ultima etapă a sintezei, de exemplu, prin modificarea chimică a grupelor R⁴ sau R⁵ după realizarea Etapelor 4 sau 5 din Schema 1, Etapa 3 în Schema 2, Etapele 2, 3 sau 4 în Schema 3, Etapele 7 sau 8 Schema 4 și Etapele 2, 3, 4 și 5 în Schema 5. Asemenea transformări ale grupelor funcționale pot include o etapă sau mai multe etape, de exemplu, reducerea unui ester într-un alcool, reoxidarea într-o aldehydă, adăugarea unui reagent organomezian cu formarea unui alcool secundar, reoxidarea într-o cetonă și, în sfârșit, adăugarea unui reagent organomezian conduce la un alcool terțiar. În executarea sintezei compușilor din invenție, un specialist în domeniu va recunoaște necesitatea de a forma și a controla amestecul de reacție înainte de prelucrare pentru a monitoriza progresul reacțiilor și decide dacă reacția trebuie continuată sau dacă este gata să fie prelucrată pentru a obține produsul dorit. Metodele obținute pentru controlul amestecurilor de reacție includ cromatografia în strat subțire (CSS), cromatografia cu lichide/spectroscopia de masă (CLSM), și rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Un specialist în domeniu va recunoaște de asemenea că compuşii din invenție pot fi obținuți ca un amestec de diastereomeri sau izomeri geometrici (de ex., substituția cis și trans într-un inel cicloalcanic). Acești izomeri pot fi separați prin tehnici cromatografice standard, așa ca cromatografie pe fază normală pe silica gel, cromatografie cu lichide de presiune înaltă preparativă pe fază inversă sau cromatografie cu fluide supercritice. Un specialist în domeniu va recunoaște de asemenea că unii compuși din invenție sunt chirali și aceștia pot fi obținuți ca racemic sau amestec scalemic de enantiomeri. Unele metode sunt valabile și sunt bine cunoscute pentru specialiștii din domeniu pentru separarea enantiomerilor. O metodă preferată pentru separarea de rutină a enantiomerilor este cromatografia cu fluide supercritice cu implicarea unei faze chirale staționare.

EXEMPLE DE REALIZARE A INVENȚIEI

Cu excepția cazurilor când se specifică astfel, reacțiile au fost efectuate în atmosferă de azot. Cromatografia pe silicagel a fost realizată, folosind silicagel de 250-400 mesh și azot sub presiune (~10-15 psi) pentru eluarea solventului prin coloană ("cromatografie rapidă (flash)"). În cazurile indicate, soluțiile și amestecurile de reacție au fost concentrate la rotarvapor sub presiune redusă.

Exemplul 1: 2,2,2-Trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}etansulfonamida

Etapă 1: Benzil [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbammat și benzil [trans-3-(metilamino)ciclobutil]carbammat

O soluție de metilamină de 33% (1000 mL, 9.13 mol) în etanol absolut s-a adăugat la un amestec format din benzil (3-oxociclobutil)carbammat (WO2012/75381 A1 și WO2012/09678 A1) (200 g, 0.913 mol) și acid acetic (88 mL) în etanol (1000 mL) agitat la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1.5 ore, apoi agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Borohidruza de litiu (41 g, 2.05 mol) s-a adăugat în porții la amestecul de reacție la -70°C. După adăugarea completă, amestecul de reacție a fost agitat la -70°C timp de 1 oră și apoi lăsat să revină la temperatura camerei pentru 12 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (400 mL), și concentrat sub vacuum pentru a elimina etanolul. Stratul apos a fost acidulat cu acid clorhidric concentrat până la un pH 2, spălat cu acetat de etil (2 x 1000 mL), tratat cu soluție de hidroxid de sodiu de 10 % până la pH 9-10 și apoi extras cu diclorometan (3 x 1000 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu soluție de clorură de sodiu (1000 mL), uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat, obținându-se produsul crud, lichid brun deschis. Acesta a fost dizolvat în diclorometan (400 mL) și răcit până la 0°C. La soluția obținută s-a adăugat soluția de HCl de 4M în dioxan (300 mL). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 minute, și apoi la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și rămașița solidă a fost recristalizată dintr-un amestec de metanol și eter metil terț-butilic, obținându-se izomerul cis-, solid alb (111.09 g, 52%). ¹H RMN: (400 MHz, D₂O): δ 7.33-7.38 (m, 5H); 5.02 (s, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.89-3.41 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.03-2.05 (m, 2H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₃H₁₈N₂O₂; 234.137, găsit (M + H⁺); 235.1.

Izomerul trans- a fost izolat din soluția mamă, folosind cromatografia cu fluide supercritice.

Etapă 2: Benzil [cis-3-[(2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino]-ciclobutil]carbammat

La soluția carbonatului de potasiu (20.47 g, 148 mmol) în apă (180 mL) s-a adăugat benzil [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbammat (13.57 g, 50.2 mmol), urmat de 2,4-dicloro-7H-pirololo(2,3-d)pirimidină (9.0 g, 47.9 mmol) la temperatura camerei. După terminarea adăugării, amestecul de reacție a fost agitat la 95°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat, obținându-se un produs solid. Produsul de pe filtru a fost spălat cu apă și uscat sub vacuum, obținându-se compusul din titlu (16.5 g, 89.7%), solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.81 (sm 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.38 (m, 5 H), 7.16 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 2.53 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₀ClN₅O₂; 385.131, găsit (M + H⁺); 386.1.

Etapă 3: cis-N-Metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorura

Un amestec format din {cis-3-[(2-cloro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)-amino]ciclobutil}carbammat (13.0 g, 34.0 mmol), Pd(OH)₂ (40.3 g, 40.8 mmol) și ciclohexenă (72.5 mL, 0.71 mol) în etanol (300 mL) a fost agitat la reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un filtru cu Celite[®], care apoi a fost apălat cu metanol. Filtratul a fost concentrat sub vacuum, obținându-se compusul din titlu (4.8 g, 66%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 11.68 (l, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (l, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.08 (m, 1 H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.31 (m, 4H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₁H₁₅N₅; 217.133, găsit (M + H⁺); 218.1.

Etapa 4: 2,2,2-Trifluoro-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}etansulfonamida

La o soluție a „cis-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorurii (100 mg, 0.39 mmol) în tetrahidrofuran (0.8 mL) s-a adăugat bis(trimetilsilil)amida de litiu (soluție de 1M în tetrahidrofuran) (0.9 mL, 0.9 mmol) și clorotrimetilsilan (94 mg, 0.88 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 45 minute și apoi s-a adăugat lent 2,2,2-trifluoroetansulfonil clorura (86 mg, 0.47 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore și apoi împărțit între diclorometan și apă. Stratul apos a fost extras de doua ori cu diclorometan și straturile organice unite au fost concentrate, obținându-se produsul crud, solid cafeniu deschis. Materialul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un amestec de diclorometan și metanol (93:7), obținându-se compusul din titlu, solid alb (93 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.61 (s.l., 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.80-4.94 (m, 1 H), 4.34 (q, 2 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.17-2.30 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₃H₁₆F₃N₅O₂S; 363.098, găsit (M + H⁺); 363.9.

Următorii compuși, Exemplele 2-7, au fost obținuți din cis-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorură (Exemplul 1, Etapa 3) într-o manieră similară cu cea descrisă în Exemplul 1, Etapa 4, substituind sulfonil clorura indicată prin 2,2,2-trifluoroetansulfonil clorură.

Exemplul 2: N-{cis-3-[Metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-propan-1-sulfonamida

Acest compus a fost obținut folosind 1-propansulfonil clorura. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un amestec de diclorometan și metanol (93:7), obținându-se compusul din titlu, solid cafeniu deschis (78% randament). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.60 (s.l., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.81-4.94 (m, 1 H), 3.47-3.62 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.87-2.96 (m, 2 H), 2.52-2.63 (m, 2 H), 2.14-2.27 (m, 2 H) 1.60-1.73 (m, 2 H) 0.96 (t, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₄H₂₁N₅O₂S; 323.142, găsit (M + H⁺); 324.1.

Exemplul 3: 2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}propan-1-sulfonamida

Acest compus a fost preparat folosind 2-metil-1propansulfonil clorura. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un amestec de diclorometan și metanol (93:7), obținându-se compusul din titlu, solid alb (52%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.64 (s.l., 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.03-7.26 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.82-5.02 (m, 1 H), 3.52-3.70 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.87 (d, 2 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.18-2.30 (m, 2 H), 2.11 (dt, 1 H), 1.04 (d, 6 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₂₃N₅O₂S; 337.157, găsit (M + H⁺); 338.0.

Exemplul 4A și Exemplul 4B: cis- și trans-3-(Cianometil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida

Acești compuși au fost preparați folosind un amestec de (~1:1) format din cis- și trans-3-(cianometil)ciclobutansulfonil clorura. Amestecul crud de izomeri cis și trans a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, aluat cu gradient de diclorometan și metanol (100:0 la 10:1), obținându-se un amestec (420 mg) de compuși din titlu, solid alb (67%). Izomerii cis și trans au fost separați prin cromatografie cu fluide supercritice.

cis-izomer 4A: 160 mg (21%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.12 (s, 1H), 7.13-7.12 (d, 1H), 6.69-6.69 (d, 1 H), 4.92-4.89 (m, 1 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.76-3.67 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.79-2.73 (m, 2 H), 2.65-2.64 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 2 H), 2.32-2.19 (m, 4 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374.152, găsit (M + H⁺); 375.3.

trans-izomer 4B: 155 mg (20%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.85-2.62 (m, 7H), 2.31-2.23 (m, 4H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374.152, găsit (M + H⁺); 374.9.

Amestecul de cis- și trans-3-(cianometil)ciclobutansulfonil cloruri a fost obținut după cum urmează:

Etapa 1: [3-(Benziloxi)ciclobutiliden]acetoneitril

La suspensia rece a hidrurii de sodiu (125 mg, 3.12 mmol) în tetrahidrofuran (12 mL) la 0°C s-a adăugat dietil cianometilfosfonat (1.21 g, 3.40 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră înainte de adăugarea unei soluții de 3-(benziloxi)ciclobutanonă (500 mg, 2.84 mmol) în tetrahidrofuran (8 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte, și apoi diluată cu apă. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 25mL) și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (100:0 la 85:15) obținându-se compusul din titlu (450 mg, 80%), uleios galben.

Etapa 2: [3-(Benziloxi)ciclobutiliden]acetoneitril

Un amestec de [3-(benziloxi)ciclobutiliden]acetoneitril (10.2 g, 51 mmol,) și Pd/C de 10% (2.0 g) în tetrahidrofuran anhidru a fost presurizat la 50 psi cu hidrogen și agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Apoi amestecul a fost filtrat și concentrat sub vacuum. Amestecul a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (100:0 la 80:20), obținându-se compusul din titlu (7 g, 70%), uleios incolor. ¹H RMN (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.36-7.28 (m, 5 H), 4.44-4.43 (m, 2 H), 4.30-4.09 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1 H), 2.64-2.45 (m, 4 H), 1.81-1.759 (m, 2 H).

Etapa 3: *(3-Hidroxiciclobutil)acetonitril*

La soluția [3-(benziloxi)ciclobutil]acetonitril (1 g, 5.00 mmol) în acetonitril (15 mL) s-a adăugat cu picătura iodotrimetilsilan (1.5 g, 7.50 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost diluat cu trietilamină, concentrat și apoi purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (1:0 la 1:1), obținându-se compusul din titlu (340 mg, 62%), uleios galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.55-4.15 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H).

Etapa 4: *3-(Cianometil)ciclobutil-4-metilbenzensulfonat*

La soluția de (3-hidroxiciclobutil)acetonitril (333 mg, 3.0 mmol) în diclorometan anhidru (25 mL) s-a adăugat 4-dimetilaminopiridina (732 mg, 6.0 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute după care s-a adăugat p-toluensulfonil clorura (859 mg, 4.5 mmol). Amestecul obținut a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost spălat cu apă (2 x 15mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziuul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (10:0 la 7:3), obținându-se compusul din titlu (520 mg, 65% yield), uleios incolor.

Etapa 5: *S-[3-(Cianometil)ciclobutil] etantioat*

Amestecul format din 3-(cianometil)ciclobutil 4-metilbenzensulfonat (1.5 g, 5.7 mmol) și tioacetat de potasiu (1.29 g, 3.00 mmol) în N,N-dimetilformamidă (8 mL) a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (15 mL), spălat cu apă (30 mL) și soluție de clorură de sodiu (2 x 30 mL), uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziuul a fost purificat prin cromatografie preparativă în strat subțire, eluat cu un amestec de eter de petrol și acetat de etil (3:1), obținându-se compusul din titlu (750 mg, 78%), uleios incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.12-3.92 (m, 1 H), 2.86-2.77 (m, 2 H), 2.71-2.47 (m, 2 H), 2.42-2.37 (m, 2 H), 2.30-2.29 (m, 3 H), 1.97-1.90 (m, 1 H).

Etapa 6: *3-(Cianometil)ciclobutansulfonil clorura*

Un amestec format din N-clorosuccinimidă (1.6 g, 12.0 mmol) în HCl concentrat (3 mL) și acetonitril (12 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Apoi s-a adăugat S-[3-(cianometil)ciclobutil] etantioat (507 mg, 3.0 mmol) în acetonitril (3 mL) la 0°C și agitat timp de 10 minute. Amestecul a fost diluat cu bicarbonat de sodiu apos (50 mL), și extras cu eter metil terț-butilic (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un amestec de eter de petrol și acetat de etil (100:0 la 50:50), obținându-se compusul din titlu (400 mg, 69%), uleios glaben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.45-4.40 (m, 1H), 3.06-2.71 (m, 3H), 2.61-2.49 (m, 4H).

Exemplul 5: *1-[3-(Cianometil)oxetan-3-il]-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metansulfonamida*

Acest compus a fost obținut din [3-(cianometil)oxetan-3-il]metansulfonil clorură. Compusul crud a fost purificat folosind cromatografia preparativă în strat subțire prin eluție cu acetat de etil, obținându-se compusul din titlu, solid alb (32%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (s, 1 H), 7.14-7.13 (m, 1 H), 6.71-6.70 (m, 1 H), 5.06-5.05 (m, 1 H), 4.85-4.81 (m, 2 H), 4.52-4.50 (m, 2 H), 3.77-3.75 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.29-3.26 (m, 2 H), 2.85-2.78 (m, 2 H), 2.38-2.30 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂N₆O₃S; 390.147, găsit (M + H⁺); 391.0.

[3-(Cianometil)oxetan-3-il]metansulfonil clorura

Etapa 1: *[3-(Cianometil)oxetan-3-il]metil 4-metilbenzensulfonat*

Acest compus a fost preparat, urmând procedura din Exemplul 4 Etapa 4, prin substituția [3-(Hidroximetil)-3-oxetanil]acetonitrilului prin (3-hidroxiciclobutil)acetonitril. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un amestec de eter de petrol și acetat de etil (1:0 la 1:1), obținându-se compusul din titlu, solid alb (10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.80 (m, 2 H), 7.41-7.39 (m, 2 H), 4.54-4.35 (m, 4 H), 4.31 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.45 (s, 3H).

Etapa 2: *[3-(Cianometil)oxetan-3-il]metil tiocianat*

Soluția formată din [3-(cianometil)oxetan-3-il]metil 4-metilbenzensulfonat (150 mg, 0.53 mmol) și tiocianat de potasiu (104 mg, 1.07 mmol) a fost agitată în etanol (10 mL). Reacția a fost încălzită la 85°C și agitată timp de 16 ore. Solvent a fost evaporat, obținându-se compusul crud din titlu, solid alb.

Etapa 3: *[3-(Cianometil)oxetan-3-il]metansulfonil clorura*

Clorul gazos a fost barbotat prin soluția de [3-(cianometil)oxetan-3-il]metil tiocianat (0.53 mmol, crud) în apă (10 mL) la 0°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost extras cu eter metil tert-butilic (2 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate, obținându-se compusul din titlu (20 mg, 18%).

Exemplul 6: *N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1-oxetan-3-ilmetansulfonamida*

Acest compus a fost obținut, folosind oxetan-3-ilmetansulfonil clorura. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un amestec din diclorometan și metanol (85:15), obținându-se compusul din titlu, solid alb (23%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 4Hz, 1 H), 6.70-6.69 (m, J = 4Hz, 1 H), 4.93-4.91 (m, 1 H), 4.84-4.83 (m, 2 H), 4.63-4.59 (m, 2 H), 3.74-3.68 (m, 1 H), 3.58-3.56 (m, 1 H), 3.47-

3.45 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.79-2.77 (m, 2 H), 2.32-2.29 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{15}H_{21}N_5O_3S$; 351.136, găsit ($M + H^+$); 352.1.

Oxetan-3-ilmetansulfonil clorura

Etapa 1: *Oxetan-3-ilmetil tiocianat*

Acest compus a fost obținut în corespundere cu procedura din Exemplul 5, Etapa 2, substituind oxetan-3-ilmetil 4-metilbenzensulfonatul (WO2012/117000A1) prin [3-(cianometil)oxetan-3-il]metil 4-metilbenzensulfonat, obținându-se compusul crud din titlu, solid alb (100%).

Etapa 2: *Oxetan-3-ilmetansulfonil clorura*

Acest compus a fost obținut în formă crudă (25% randament), urmând procedura din Exemplul 5 Etapa 3, substituind oxetan-3-ilmetil tiocianatul prin [3-(cianometil)oxetan-3-il]metil tiocianat.

Exemplele 7A și 7B: *cis- și trans-3-(Cianometil)-3-metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}ciclobutansulfonamida*

Acești compuși au fost obținuți, folosind un amestec de (~1:1) a cis- și trans-3-(cianometil)-3-metilciclobutansulfonil clorura. Amestecul crud de cis- și trans izomeri a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol: acetat de etil (10:1 la 1:15), obținându-se un amestec (70 mg) de compuși din titlu, solid brun (28%). Apoi izomerii cis și trans au fost separați prin cromatografie cu fluide supercritice (CFS).

cis-izomer (7A): 26 mg (10%); CFS timp de retenție = 7.11 minute; 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13-7.13 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 4.93-4.86 (m, 1 H), 3.91-3.87 (m, 1 H), 3.71-3.65 (m, 1 H), 3.37-3.33 (m, 3 H), 2.77-2.75 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 2.41-2.36 (m, 2 H), 2.26-2.21 (m, 2 H), 1.34 (m, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{18}H_{24}N_6O_2S$; 388.168, găsit ($M + H^+$); 389.1.

trans-izomer (7B) 24 mg (10%); CFS timp de retenție = 11.35 minute; 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ 8.13 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 4.93-4.86 (m, 1 H), 3.96-3.86 (m, 1 H), 3.72-3.65 (m, 1 H), 3.36-3.31 (m, 3 H), 2.77-2.75 (m, 2 H), 2.71 (s, 2 H), 2.34-2.26 (m, 6 H), 1.33 (m, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{18}H_{24}N_6O_2S$; 388.168, găsit ($M + H^+$); 389.0.

Amestecul de cis- și trans-3-(cianometil)-3-metilciclobutansulfonil cloruri a fost obținut cum urmează:

Etapa 1: *1-Metil-3-metilenciclobutancarbonitril*

La o soluție de 3-metilenciclobutancarbonitril (35.0 g, 373.0 mmol) în tetrahidrofuran (200 mL) s-a adăugat cu picătura bis(trimetilsilil)amida de litiu (450 mL, 1M) la $-78^\circ C$. Soluția a fost agitată timp de 1 oră la $-78^\circ C$ la reacție, adăugându-se iodometan (30 mL, 448 mmol). După 1 oră, amestecul a fost încălzit până la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu clorură de amoniu apoasă (380 mL) și extrasă cu eter metil tert-butilic (3 x 400 mL). Straturile organice unite au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin distilare la presiune redusă, obținându-se compusul din titlu (20 g, 50%), uleios transparent. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.90-4.89 (m, 2 H), 3.24-3.20 (m, 2 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 1.50 (s, 3H).

Etapa 2: *Acis 1-metil-3-metilenciclobutancarboxilic*

La soluția de 1-metil-3-metilenciclobutancarbonitril (10.0 g, 93.3 mmol) în apă (50 mL) și etanol (50 mL) s-a adăugat hidroxid de potasiu (25.6 g, 466.6 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit până la reflux și agitat peste noapte. Etanolul a fost eliminat la presiune redusă, și soluția a fost răcită sub $10^\circ C$, acidulată cu acid clorhidric concentrat până la pH 1. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 150 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate, obținându-se compusul din titlu (9 g, 77%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.90 (s, 1 H), 4.88-4.85 (m, 2 H), 3.23-3.17 (m, 2 H), 2.53-2.41 (m, 2 H), 1.45 (s, 3 H).

Etapa 3: *Etil 1-metil-3-metilenciclobutancarboxilat*

La soluția de acid 1-metil-3-metilenciclobutancarboxilic (6 g, 47.6 mmol) în diclorometan (30 mL) la $0^\circ C$ s-a adăugat cu picătura tionil clorura (11.0 mL, 143 mmol). Soluția a fost agitată la $0^\circ C$ timp de 1 oră. Trei picături de N,N-dimetilformamida s-au adăugat la soluție. Soluția a fost agitată la $0^\circ C$ timp de 30 minute. Solventul a fost evaporat și la reziduu s-au adăugat diclorometan (20 mL) și etanol (125 mL). Soluția obținută a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat și apa (20 mL) s-a adăugat la reziduu. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (4 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (20:1 to 10:1), obținându-se compusul din titlu (5 g, 68%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.85-4.83 (m, 2 H), 4.17-4.12 (m, 2 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.41 (s, 3 H), 1.27-1.23 (m, 3 H).

Etapa 4: *(1-Metil-3-metilenciclobutil)metanol*

Un amestec din etil 1-metil-3-metilenciclobutancarboxilat (4.55 g, 29.5 mmol), hidrură de aluminiu-litiu (2.8 g, 72 mmol) în tetrahidrofuran (50 mL) a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. La amestecul de reacție s-a adăugat $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (3.7 g, 11.5 mmol) și amestecul obținut a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Solidele au fost separate prin filtrare și filtratul a fost concentrat în vacuum. Reziduu a fost extras cu diclorometan (3 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, obținându-se compusul din titlu (2.6 g, 79%), uleios incolor. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.79-4.78 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.53-2.48 (m, 2 H), 2.36-2.27 (m, 2 H), 1.16 (s, 3 H).

Etapa 5: *(1-Metil-3-metilenciclobutil)metil 4-metilbenzensulfonat*

Acest compus a fost obținut, urmând Exemplul 4, Etapa 4, substituind (1-metil-3-metilenciclobutil)metanolul prin (3-hidroxiciclobutil)acetonitril. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (20:1 to 4:1), obținându-se compusul din titlu (70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 4.79-4.78 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 2.51-2.47 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.35-2.31 (m, 2 H), 1.15 (s, 3 H).

Etapa 6: (1-Metil-3-metilenciclobutil)acetonitril

Un amestec din (1-metil-3-metilenciclobutil)metil 4-metilbenzensulfonat (2.5 g, 9.4 mmol), cianură de potasiu (1.3 g, 19 mmol) și N,N-dimetilformamidă (8mL) a fost agitat peste noapte la 70°C. La amestec s-au adăugat apă (10 mL) și eter metil tert-butilic (20 mL) și stratul organic a fost separat. Faza apoasă a fost extrasă cu ester metil tert-butilic (3 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (10:1 la 5:1), obținându-se compusul din titlu (1.1 g, 97%), uleios brun deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.88-4.87 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.50 (s, 2 H), 1.33 (s, 3 H).

Etapa 7: (1-Metil-3-oxociclobutil)acetonitril

Ozonul gazos a fost barbotat prin soluția de (1-metil-3-metilenciclo-butil)acetonitril (1.08 g, 8.91 mmol) în diclorometan (30 mL) la -78°C timp de 10 minute. După curățarea soluției cu azot gazos, la ea s-a adăugat cu picătura dimetilsulfura (10 mL) la -78°C. Soluția a fost agitată timp de -78°C și solventul a fost eliminat la presiune redusă. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (20:1 to 8:1), obținându-se compusul din titlu (920 mg, 84%), uleios incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.11-3.06 (m, 2 H), 2.96-2.91 (m, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 1.53 (s, 3 H).

Etapa 8: (3-Hidroxi-1-metilciclobutil)acetonitril

La soluția de (1-metil-3-oxociclobutil)acetonitril (400 mg, 3.25 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) s-a adăugat borohidru de sodiu (246 mg, 6.5 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. S-a adăugat acetona (2 mL) și apoi solventul a fost evaporat. La reziduu s-a adăugat apa (10 mL) și faza apoasă a fost extrasă cu diclorometan (4 x 15 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe coloană, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (10:1 la 1:1), obținându-se compusul din titlu (300 mg, 74%), uleios incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.38-4.34 (m, 2 H), 2.46-2.27 (m, 4 H), 1.94-1.86 (m, 2 H), 1.33-1.12 (m, 3 H).

Etapa 9: 3-(Cianometil)-3-metilciclobutil 4-metilbenzensulfonat

Acest compus a fost obținut, urmând Exemplul 7, Etapa 5, substituind (3-hidroxi-1-metilciclobutil)acetonitrilul prin (1-metil-3-metilenciclobutil)metanol. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (20:1 to 4:1), obținându-se compusul din titlu (36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 4.89-4.81 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.43-2.34 (m, 3 H), 2.26-2.21 (m, 1 H), 2.15-2.11 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H).

Etapa 10: S-[3-(Cianometil)-3-metilciclobutil]etantioat

Acest compus a fost obținut cu un randament de 89% (crud), urmând procedura din Exemplul 4, Etapa 5, substituind 3-(cianometil)-3-metilciclobutil 4-metilbenzensulfonatul prin 3-(cianometil)ciclobutil 4-metilbenzensulfonat. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.12 (s, 1 H), 2.46-2.30 (m, 4 H), 2.19 (s, 2 H), 1.29 (s, 1 H) 1.26-1.24 (m, 1 H), 1.18-1.14 (m, 1 H), 1.13 (s, 3H).

Etapa 11: 3-(Cianometil)-3-metilciclobutansulfonil clorura

Acest compus a fost obținut, urmând Exemplul 4 Etapa 6, substituind S-[3-(cianometil)-3-metilciclobutil] etantioatul prin S-[3-(cianometil)-ciclobutil] etantioat. Compusul crud a fost purificat, folosind cromatografia pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (90:10 la 30:70), obținându-se compusul din titlu, lichid galben (66%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.45-4.38 (m, 1 H), 2.67-2.55 (m, 4 H), 2.46-2.40 (m, 2 H), 1.42-1.40 (m, 3 H).

Exemplul 8: 4-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}piridin-2-sulfonamida

Etapa 1: 2-(Benziltio)izonicotinonitril

Suspensia hidrurii de sodiu de 60% în ulei mineral (8.36 g, 210.0 mmol) a fost suspendat în tetrahidrofuran (100 mL). O soluție de benzil mercaptan (21.5 g, 173 mmol) în tetrahidrofuran (50 mL) s-a adăugat cu picătura. O suspensie groasă s-a format pe durata adăugării. 4-Ciano-2-cloropiridina (12.5 g, 90.2 mmol) s-a adăugat și amestecul format a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. După diluarea atentă cu apă, amestecul a fost împărțit între apă și eter dietilic. Stratul eteric a fost spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat heptan, formându-se rapid un solid. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu heptan, și uscate, obținându-se (33.02 g, 84%) compus din titlu, solid albiu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (d, 1 H), 7.25-7.46 (m, 6 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₃H₁₀N₂S; 226.056, găsit (M + H⁺); 227.1.

Etapa 2: 4-cianopiridin-2-sulfonil clorura

La amestecul din 2-(benziltio)izonicotinonitril (8.92 g, 39.4 mmol) în diclorometan (139 mL) și apă (31 mL) agitat mecanic s-a adăugat cu picătura sulfuril clorura (22.5 mL, 278 mmol), la o temperatură constantă a amestecului sub 3°C. După adăugarea completă, amestecul a fost agitat timp de 30 minute și răcit în continuare în baia cu gheață. Suspensia de apă (50 mL) și gheață (20 g) s-a adăugat. Faza apoasă a fost extrasă de două ori cu diclorometan.

Extractele combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate la presiune redusă, obținându-se compusul crud din titlu.

Etapa 3: *4-Ciano-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-yl)amino]ciclobutil}piridin-2-sulfonamida*

Soluția 4-cianopiridin-2-sulfonil clorurii (9.7 g, 47.9 mmol) în N,N-dimetilformamidă (10 mL) s-a adăugat la o soluție de cis-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorură (8.0 g, 36.8 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (150 mg, 0.03 mmol) în N,N-dimetilformamidă (90 mL) la temperatura camerei. Diizopropiletilamina (13 mL, 77 mmol) s-a adăugat și amestecul obținut a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (200 mL) apoi s-a adăugat soluția apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Pentru a dizolva precipitatul solid s-a adăugat apa. Faza apoasă a fost extrasă de trei ori cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate de patru ori cu soluție de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de magneziu anhidru și concentrate la presiune redusă. Un amestec de acetat de etil și hexan de 1:1 s-a adăugat la reziduu. Solidul a fost colectat prin filtrare și apoi dizolvat cu diclorometan și o cantitate minimă de metanol. Soluția obținută a fost trecută printr-un filtru cu silicagel, eluat cu soluție de metanol de 5% în diclorometan. Solvenții au fost evaporați, obținându-se un solid la care s-a adăugat o soluție de metanol de 10% în diclorometan. Amestecul a fost agitat puțin și lăsat peste noapte. Solidul a fost filtrat, spălat cu diclorometan și uscat obținându-se compusul din titlu (5.58 g, 39%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.62 (s.l., 1 H), 9.02 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 6.59 (dd, 3.41 Hz, 1 H), 4.80-4.91 (m, 1 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.25-2.36 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₁₇N₇O₂S; 383.116, găsit (M + H⁺); 384.1.

Exemplul 9: *3-(1-Hidroxi-1-metiletel)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamida*

Etapa 1: *Metil 3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil)amino]-sulfonil]benzoat*

La suspensia cis-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorurii (1.8 g, 8.29 mmol) în N,N-dimetilformamidă (100 mL) s-a adăugat în porții trietilamina (6.7 mL, 49 mmol) la 0°C. Metil 3-(clorosulfonil)benzoatul (2.3 g, 9.9 mmol) s-a adăugat la 0°C. Amestecul obținut a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Solventul a fost eliminat în vacuum. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluându-l cu un gradient din metanol în diclorometan (3% to 10%), obținându-se compusul din titlu (1.6 g, 47%), solid galben.

Etapa 2: *3-(Hidroximetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-yl)amino]ciclo-butil}benzensulfonamida*

La soluția metil 3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)amino]sulfonil]benzoatului (800 mg, 1.92 mmol) în tetrahidrofuran (120 mL) s-a adăugat hidrura de aluminiu-litiu (0.25 g, 6.7 mmol) la 0°C. Reacția a fost încălzită până la 25°C și agitată timp de 3 ore. Reacția a fost diluată cu apă (2 mL) și agitată timp de 15 minute. Amestecul de reacție a fost filtrat. Solidul de pe filtru a fost agitat în (50 mL) și filtrat din nou. Filtratele combinate au fost concentrate până la uscat, obținându-se compusul din titlu (430 mg, 58%), solid galben.

Etapa 3: *3-Formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}benzensulfonamida*

La soluția 3-(hidroximetil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamidei (400 mg, 1.03 mmol) în cloroform (50 mL) și metanol (5 mL) s-a adăugat dioxid de mangan (0.89 g, 10.0 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 25°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat și solidul de pe filtru a fost spălat cu cloroform (3 x 25 mL). Filtratele combinate au fost concentrate. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluându-l cu un gradient din metanol în diclorometan (2% to 8%), obținându-se compusul din titlu (240 mg, 60%), uleios.

Etapa 4: *3-(1-Hidroxietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamida*

La soluția 3-formil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamidei (260 mg, 0.68 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL) s-a adăugat bromură de metilmagneziu (1.8 mL, 5.4 mmol) la 0°C sub azot. Reacția a fost agitată la 25°C peste noapte și apoi diluată cu clorură de amoniu apoasă (10 mL). Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (3 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Reziduu a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (60 mg, 22%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.6 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 5.44 (m, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.18 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.32 (d, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₃N₅O₃S; 401.152, găsit (M + H⁺); 402.2.

Etapa 5: *3-Acetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-ciclobutil}benzensulfonamida*

La soluția 3-(1-hidroxietil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamidei (60 mg, 0.15 mmol) în cloroform (30 mL) și metanol (5 mL) s-a adăugat dioxid de mangan (190 mg, 2.2 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 45°C peste noapte. Apoi amestecul de reacție a fost filtrat și solidul a fost spălat cu cloroform (3 x 25 mL). Filtratele combinate au fost concentrate. Reziduu a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (15 mg, 25%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.58 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.21 (m, 2 H), 8.16 (m, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.82 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 2.81 (m, 3 H), 2.26 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₁N₅O₃S; 399.136, găsit (M + H⁺); 400.1.

Etapa 6: *3-(1-Hidroxi-1-metiletel)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamida*

La soluția 3-acetil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}benzensulfonamidei (240 mg, 0.58 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL) s-a adăugat bromura de metilmagneziu (2.4 mL, 7.2 mmol) la 0°C sub azot. Reacția a fost agitată la 25°C timp de 2 ore și diluată cu clorură de amoniu apoasă (10 mL). Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (3 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Reziduul a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (101 mg, 42%), solid alb. ¹H RNM (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.6 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (m, 2 H), 7.67 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 4.85 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.24 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 1.44 (s, 6 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₀H₂₅N₅O₃S; 415.168, găsit (M + H⁺); 416.0.

Exemplul 10: 1-Ciclopropil-N-{trans-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metansulfonamida
Acest compus a fost sintetizat pornind de la benzil [trans-3-(metilamino)-ciclobutil]carbamate (Exemplul 1, Etapa 1), urmând procedurile similare celor descrise pentru Exemplul 1, Etapele 2 și 3, obținându-se trans-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorura. La hidroclorura obținută (60 mg, 0.28 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (76 mg, 0.55 mmol), H₂O (5 mL) și ciclopropilmetansulfonil clorura (52 mg, 0.33 mmol). Amestecul a fost agitat timp de două ore, diluat cu diclorometan, spălat cu soluție de clorură de sodiu, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat. Produsul crud a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu, solid alb (7 mg; 8%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.14 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 5.44-5.40 (m, 1 H), 4.07-4.06 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.01-2.99 (m, 2 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.54-2.49 (m, 2 H), 1.15-1.13 (m, 1 H), 0.720-0.69 (m, 2 H), 0.42-0.41 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat prin C₁₅H₂₁N₅O₂S; 335.142, găsit (M + H⁺); 336.1.

Exemplul 11: N-{(1S,3R)-3-[Metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}propan-1-sulfonamida
Acest compus a fost obținut, urmând Exemplul 10 substituind (1S,3R)-N-benzil-N'-metilciclopentan-1,3-diamina prin benzil [trans-3-(metilamino)-ciclobutil]carbamate, (1R,3S)-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclopentan-1,3-diamin hidroclorura prin trans-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorură, și propan-1-sulfonil clorura prin ciclopropilmetansulfonil clorură, obținându-se compusul din titlu, solid alb (11%). Compusul crud a fost purificat preparativ folosind cromatografia de lichide de înaltă performanță. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.08 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.27-5.23 (m, 1 H), 3.81-3.76 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.33-2.29 (m, 1 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 1.98-1.92 (m, 2 H), 1.82-1.75 (m, 4 H), 1.06 (t, 3 H), 0.42-0.41 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat prin C₁₅H₂₃N₅O₂S; 337.157, găsit (M + H⁺); 337.8.
(1S,3R)-N-benzil-N'-metilciclopentan-1,3-diamina a fost obținută cum urmează:

Etapa 1: Benzil [(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamate

Acidul trifluoroacetic (15 mL, 190 mmol) s-a adăugat la soluția benzil tert-butil (1R,3S)-ciclopentan-1,3-diilbiscarbamate (obținut cum este descris în WO2011/086053A1) (5.02 g, 15.0 mmol) în diclorometan (75 mL) la temperatura camerei. Reacția a fost agitată timp de 2 ore și apoi a fost concentrată, obținându-se compusul din titlu, uleios brun deschis (6.70 g, crud)

Etapa 2: Benzil [(1R,3S)-3-(benzilamino)ciclopentil]carbamate

Triacetoxihidrobortat de sodiu (4.38 g, 20.0 mmol) s-a adăugat la soluția benzil [(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamate (5.23 g, 15.0 mmol) și benzaldehidă (1.7 mL, 16.0 mmol) în diclorometan (75 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat timp de 21 ore și apoi s-a adăugat soluția apoasă de hidroxid de sodiu de 1 M până la mediul bazic. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu (50 mL), uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul crud a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un amestec de diclorometan și metanol (100:0 la 88:12), obținându-se compusul din titlu, uleios galben (3.47 g, 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.31 (m, 5 H), 7.30-7.26 (m, 5 H), 5.07 (s, 2 H), 4.17-4.07 (m, 1 H), 3.76-3.68 (m, 2 H), 3.27-3.20 (m, 1 H), 2.02-1.51 (m, 6 H).

Etapa 3: (1S,3R)-N-Benzil-N'-metilciclopentan-1,3-diamina

Hidrura de aluminiu-litiu (1.02 g, 26.9 mmol) s-a adăugat în porții la soluția benzil [(1R,3S)-3-(benzilamino)ciclopentil]carbamate (3.47 g, 10.7 mmol) în tetrahidrofuran (70 mL) la temperatura camerei. Reacția a fost încălzită până la reflux timp de 3.5 ore. Apoi amestecul a fost răcit într-o baie cu gheață și diluată secvențial cu apă (1.0 mL), soluție apoasă de hidroxid de sodiu de 15% (1.0 mL) și apă (3.0 mL). Suspensia a fost diluată cu acetat de etil și filtrată prin Celite. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost dizolvat în soluție apoasă de acid clorhidric de 0.5 M. Amestecul a fost spălat cu eter dietilic (2 x 20 mL) și la soluția apoasă s-a adăugat hidroxid de sodiu până la mediul bazic (pH~11). Amestecul obținut a fost extras cu diclorometan (3 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul crud a fost cromatografiat pe silicagel, eluându-l cu un amestec de diclorometan și metanol (90:10), obținându-se compusul din titlu, uleios galben (204 mg, 9%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.20 (m, 5 H), 3.74 (s, 2 H), 3.19-3.13 (m, 1 H), 3.08-3.02 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.09-2.03 (m, 1 H), 1.87-1.81 (m, 2 H), 1.67-1.54 (m, 2 H), 1.46-1.39 (m, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₃H₂₀N₂; 204.163, găsit (M + H⁺); 205.1.

Exemplul 12: 1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metansulfonamida

Etapa 1: *Benzil [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]carbamat*
 4-Cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (15 g, 48.7 mmol) și benzil [cis-3-(metilamino)ciclobutil]carbamatul (17.2 g, 63.5 mmol) au fost amestecați cu alcool izopropilic (180 mL) și diizopropiletilamina (28 mL, 161 mmol). Suspensia formată a fost încălzită la 75°C timp de 6 ore. Reacția a fost răcită până la temperatura camerei, filtrată, spălată cu alcool izopropilic (150 mL) și uscată în etuvă la 50°C, obținându-se compusul din titlu (23.5 g, 95%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.38-7.28 (m, 4 H), 7.26 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.96 (d, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.18 (m, 2 H).

Etapa 2: *cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutan-1,3-diamin dihidrobromura*

Benzil [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]carbamatul (15.2 g, 30.1 mmol) a fost suspendat în acetat de etil (45 mL) și acid acetic (45 mL). La suspensie s-a adăugat lent soluția HBr de 4M în acid acetic (45 mL, 180 mmol), menținând temperatura sub 25°C. Suspensia formată a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Solidul a fost colectat prin filtrare, spălat cu acetat de etil (450 mL), și uscat la 40°C, obținându-se compusul din titlu (16 g; 100%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (s, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.44 (d, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.50 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₈H₂₁N₅O₂S; 371.142, găsit (M + H⁺); 372.1.

Etapa 3: *{[(3,3-Difluorociclobutil)metil]tio}metilbenzen*

Un amestec din (3,3-difluorociclobutil)metil 4-metilbenzensulfonat (vezi WO2010/032200A1) (4 g, 14.5 mmol), benzil imidotiocarbamate (3.53g, 17.4 mmol), soluție de hidroxid de sodiu (1.45 g, 36.2 mmol, dizolvat în 16 mL apă) și N,N-dimetilformamidă (16 mL) a fost agitat la 60°C timp de 16 ore. S-au adăugat apă (40 mL) și acetat de etil (150 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (40 mL), separat, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Residuul a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (100:0 to 95:5), obținându-se compusul din titlu, ileos incolor (3.2 g, 81%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.24 (m, 5 H), 5.71 (s, 2 H), 2.71-2.61 (m, 2 H), 2.57-2.55 (m, 2 H), 2.30-2.14 (m, 3 H).

Etapa 4: *(3,3-Difluorociclobutil)metansulfonil clorura*

Acest compus a fost obținut, urmând procedura din Exemplul 8 Etapa 2, substituind S-[3-(cianometil)-3-metilciclobutil] etantioatul prin 2-(benziltio)izonicotinonitril, obținându-se compusul din titlu, uleios incolor (93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88-3.86 (m, 2 H), 3.03-2.94 (m, 3 H), 2.61-2.49 (m, 2 H).

Etapa 5: *1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonamida*

Soluția (3,3-difluorociclobutil)metansulfonil clorurii (2.5 g, 12.19 mmol) în 10 mL diclorometan s-a adăugat cu picătura la soluția cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutan-1,3-diamin dihidrobromurii (3.25 g, 6.10 mmol) și trietilaminei (3.08 g, 30.49 mmol) în diclorometan (150 mL) la 0°C timp de 15 minute. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. S-a adăugat apă (50 mL) și stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 150 mL), și straturile organice combinate au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din diclorometan și metanol (100:0 la 90:10), obținându-se compusul din titlu, solid alb (2.0 g, 61%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₃H₂₇F₂N₅O₄S₂; 539.147, găsit (M + H⁺); 540.1.

Etapa 6: *1-(3,3-Difluorociclobutil)-N-[cis-3-(metil{7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonamida*

Soluția formată din 1-(3,3-difluorociclobutil)-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonamida (2 g, 3.71 mmol) și hidroxid de litiu monohidrat (780 mg, 18.6 mmol) în etanol (40 mL) și apă (20 mL) a fost agitat la 60°C timp de 4 ore. Etanolul a fost evaporat și stratul apos rămas a fost neutralizat până la pH 7 cu acid clorhidric și extras cu diclorometan (2 x 200 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, concentrate, și purificate preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (800 mg, 56%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 6.73-6.62 (m, 1 H), 4.95-4.88 (m, 1 H), 3.73-3.71 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.28-3.26 (m, 2 H), 2.87-2.78 (m, 4 H), 2.63-2.61 (m, 1 H), 2.56-2.48 (m, 2 H), 2.35-2.28 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₆H₂₁F₂N₅O₂S; 385.138, găsit (M + H⁺); 386.1.

Următorii compuși, Exemplele 13-14, au fost obținuți din cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-yl}ciclobutan-1,3-diamin dihidrobromură (Exemplul 12, Etapa 2) într-o manieră similară celei descrise în Exemplul 12, Etapa 5, substituind sulfonil clorura indicată prin (3,3-difluorociclobutil)metansulfonil clorură și folosind metoda de protecție ilustrată în Exemplul 12, Etapa 6.

Exemplul 13: *3,3-Difluoro-N-[cis-3-(metil{7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]ciclobutansulfonamida*

Acest compus a fost obținut folosind 3,3-difluorociclobutansulfonil clorura utilizând procedura din Publicația PCT No. WO2011/068881. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și acetat de etil (80:20 to 10:90), obținându-se compusul din titlu, solid albicios (22% în 2 etape). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.86-4.81 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.01-2.93 (m, 4 H), 2.78-2.76 (m, 2 H), 2.32-2.25 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₁₉F₂N₅O₂S; 371.123, găsit (M + H⁺); 372.1.

Exemplul 14: *1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}metansulfonamida*
 Acest compus a fost obținut ca un solid alb, folosind ciclopropilmetansulfonil clorura (73% în 2 etape). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.64 (s.l., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.12-7.19 (m, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 4.84-4.97 (m, 1 H), 3.54-3.70 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.93 (d, 2 H), 2.55-2.66 (m, 2 H), 2.29-2.22 (m, 2 H), 0.96-1.09 (m, 1 H), 0.53-0.64 (m, 2 H), 0.29-0.39 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₁₉F₂N₅O₂S; 335.142, găsit (M + H⁺); 336.0.

Exemplul 15: *1-Ciclopropil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidin-3-sulfonamida*

Etapa 1: *tert-Butil 3-([cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}amino)sulfonil)azetidin-1-carboxilat*

cis-N-Metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutan-1,3-diamin dihidrobromura (7.0 g, 18.8 mmol) a fost trecută în stare de bază prin tratare la agitare cu un exces de soluție apoasă de hidroxid de sodiu de 1N timp de 3 minute și apoi extrasă cu diclorometan. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Baza rămasă liberă a fost extrasă cu diclorometan (200 mL), răcită până la 0°C și tratată cu trietilamină (13 mL, 94 mmol) și tert-butil 3-(clorosulfonil)azetidin-1-carboxilat. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute. Amestecul crud a fost spălat cu apă, soluție de clorură de sodiu, apoi uscat pe sulfat de sodiu și concentrat, obținându-se produsul crud, solid alb. Solidul a fost cristalizat, folosind un amestec de diclorometan și eter dietilic, obținându-se compusul din titlu, solid alb (9.61 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.19 (s, 1 H), 7.92-8.01 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 6.86 (d, 1 H), 4.76-4.65 (m, 1 H), 4.18 (s.l., 2 H), 3.99-4.10 (m, 3 H), 3.66-3.78 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 2.64-2.78 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.10-2.25 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₆H₃₄N₆O₆S₂; 590.198, găsit (M + H⁺); 591.45.

Etapa 2: *N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidin-3-sulfonamida*

Clorura de acetil (0.20 mL, 2.8 mmol) s-a adăugat la soluția tert-butil 3-([cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}amino)sulfonil)azetidin-1-carboxilat (1.64 g, 2.78 mmol) în diclorometan anhidru (18 mL) și metanol (7 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Precipitatul alb a fost filtrat și dizolvat în soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (20 mL). Soluția obținută a fost extrasă cu diclorometan (3 x 20 mL) și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, obținându-se compusul din titlu (810 mg, 60%), solid alb. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₁H₂₆N₆O₄S₂; 490.146, găsit (M + H⁺); 491.0.

Etapa 3: *1-Ciclopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidin-3-sulfonamida*

N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidin-3-sulfonamida (810 mg, 1.65 mmol), metanol (10 mL), site moleculare, și [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silan (0.53 mL, 2.64 mmol) au fost combinate într-un vas de reacție cu etanș. Vasul a fost umplut cu azot și s-a adăugat acid acetic (1.28 mL, 8.26 mmol). Vasul a fost sigilat și încălzit până la 80°C timp de 2 ore. Apoi amestecul a fost răcit până la temperatura camerei, s-a adăugat borohidru de sodiu (273 mg, 4.13 mmol). Vasul a fost sigilat din nou și încălzit încet până la 40°C timp de 1.5 ore. Amestecul crud a fost filtrat printr-un filtru cu Celite, spălându-l cu metanol. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost dizolvat în soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Soluția obținută a fost extrasă cu diclorometan (5 x 20 mL), și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, obținându-se compusul din titlu (576 mg, 74%), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.23 (s, 1 H), 7.95-8.05 (m, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 4.69-4.83 (m, 1 H), 3.94-4.09 (m, 1 H), 3.65-3.75 (m, 3 H), 3.54-3.64 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.67-2.79 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.15-2.29 (m, 2 H), 2.02-2.15 (m, 1 H), 0.43-0.51 (m, 2 H), 0.29-0.39 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₄H₃₀N₆O₄S₂; 530.177, găsit (M + H⁺); 531.0.

Etapa 4: *1-Ciclopropil-N-[cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidin-3-sulfonamida*

Soluția carbonatului de ceziu (976 mg, 3.0 mmol) în apă (5 mL) s-a adăugat la soluția 1-ciclopropil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}azetidin-3-sulfonamidei (530 mg, 1.0 mmol) în etanol (10 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit până la reflux timp de 16 ore. După eliminarea solventului, materialul rămas a fost dizolvat în apă și extras cu un amestec de diclorometan și metanol (96:4; 3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Solidul crud a fost cristalizat din metanol, obținându-se compusul din titlu (225 mg, 59%)m solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.10 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.88-4.80 (m, 1 H), 4.03-3.96 (m, 1 H), 3.73-3.65 (m, 3 H), 3.61-3.57 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.77-2.68 (m, 2 H), 2.28-2.19 (m, 2 H), 2.08-2.03 (m, 1 H), 0.46-0.41 (m, 2 H), 0.34-0.31 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₄N₆O₂S; 376.168, găsit (M + H⁺); 377.0.

Exemplul 16: *N-(Ciclopropilmetil)-N'-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}sulfamida*

Etapa 1: *N-[cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida*

La soluția clorosulfonil izocianatului (1.76 mL, 20.6 mmol) în diclorometan (150 mL) s-a adăugat cu picătura soluția de 2-bromoetanol (1.43 mL, 20.6 mmol) în diclorometan (80 mL) la 0°C. După 30 minute la 0°C, s-a adăugat cu picătura soluția de cis-N-metil-N-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}ciclobutan-

1,3-diamin dihidrobromură (11.0 g, 20.6 mmol) și trietilamină (10.42 g, 103.2 mmol) în diclorometan anhidru (80 mL), și amestecul de reacție a fost lăsat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost dizolvată în diclorometan (1 L), spălată cu soluție apoasă de acid clorhidric de 1M (2 x 800 mL) și soluție de clorură de sodiu (500 mL). Soluția a fost uscată pe sulfat de sodiu și concentrată, obținându-se compusul din titlu, solid alb (8.5 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.22 (s, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.45-4.41 (m, 2 H), 4.06-4.02 (m, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.72-2.69 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H); 2.30-3.27 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₁H₂₄N₆O₆S₂; 520.120, găsit (M + H⁺); 521.4.

Etapa 2: *N*-(Ciclopropilmetil)-*N'*-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]sulfamida

O soluție de *N*-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (150 mg, 0.29 mmol), ciclopropanemetilamina (51 mg, 0.72 mmol) și trietilamina (116 mg, 1.15 mmol) în acetonitril (3 mL) a fost agitat timp de 15 minute la 100°C la iradiere cu microunde. Amestecul de reacție a fost concentrat, obținându-se compusul crud din titlu (146 mg, 100% randament crud) ulei galben. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₂H₂₈N₆O₄S₂; 504.161, găsit (M + H⁺); 505.2.

Etapa 3: *N*-(Ciclopropilmetil)-*N'*-[*cis*-3-[metil(7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]sulfamida

O soluție de *N*-(ciclopropilmetil)-*N'*-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]sulfamida (146 mg, 0.29 mmol), hidroxid monohidrat de litiu (48 mg, 1.15 mmol) în etanol (5 mL) și apă (2.5 mL) a fost agitat la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și produsul crud a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (14 mg, 14%) solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8.12 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 4.90-4.86 (m, 1 H), 3.63-3.59 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.85-2.83 (m, 2 H), 2.78-2.71 (m, 2 H), 2.33-2.26 (m, 2 H), 1.05-1.03 (m, 1 H), 0.57-0.52 (m, 2 H); 0.30-0.25 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₂₂N₆O₂S; 350.152, găsit (M + H⁺); 351.2.

Următorii compuși, Exemple 17-18, au fost preparate din *N*-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (Exemplu 16, Etapa 1) într-o manieră similară celei descrise în Exemplu 16, Etapa 2, substituind aminele indicate prin ciclopropanemetilamina, și folosind metoda de deprotecție ilustrată în Exaemplu 16, Etapa 3.

Exemplele 17A și 17B: (*R*)- și (*S*)-3-Ciano-*N*-[*cis*-3-[metil(7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]prolidin-1-sulfonamida

Acești compuși au fost preparați, folosind hidroclorid racemic pirolidin-3-carbonitril. Amestecul racemic crud a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se solid alb (60 mg, 52% în 2 etape). Enantiomerii au fost separați prin cromatografie cu fluide supercritice.

Enantiomerul A (17A): 24 mg (21%): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, 1 H, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.87-4.84 (m, 1 H), 3.73-3.67 (m, 1 H), 3.65-3.57 (m, 1 H), 3.53-3.50 (m, 2 H), 3.48-3.44 (m, 2 H), 3.405 (s, 3 H), 2.77-2.75 (m, 2 H), 2.42-2.20 (m, 4 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375.148, găsit (M + H⁺); 376.1. Chiral HPLC timp de retenție = 5.97 minute.

Enantiomerul B (17B): 25 mg (21%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, 1 H, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.87-4.84 (m, 1 H), 3.73-3.67 (m, 1 H), 3.65-3.57 (m, 1 H), 3.53-3.50 (m, 2 H), 3.48-3.44 (m, 2 H), 3.405 (s, 3 H), 2.77-2.75 (m, 2 H), 2.42-2.20 (m, 4 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375.148, găsit (M + H⁺); 376.1. Chiral HPLC timp de retenție = 5.16 minute.

Exemplul 18: 2-Metil-*N*-[*cis*-3-[metil(7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]2,6-dihidropirololo[3,4-*c*]pirazol-5(4H)-sulfonamida

Acest compus a fost preparat, folosind 2-metil-2,4,5,6-tetrahidropirololo[3,4-*c*]pirazol hidroclorid. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu solid alb (24% prin 2 etape). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8.08 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.87-4.86 (m, 1 H), 4.42-4.41 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71-3.67 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.68-2.61 (m, 2 H), 2.27-2.22 (m, 3H). LC/MS (masa exactă) calculat prin C₁₇H₂₂N₈O₂S; 402.159, găsit (M + H⁺); 403.2 și (M + Na); 425.1.

Exemplul 19: *N*-[*cis*-3-[Metil(7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamida

Etapa 1: *N*-[*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamida

Un amestec de *N*-[*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (208 mg, 0.40 mmol), 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan (50 mg, 0.50 mmol), trietilamina (220 μL, 1.58 mmol) în acetonitril (15 mL), a fost încălzit într-un balon special de 20 mL în reactorul cu microunde timp de 1 oră la 120°C. Excesul de solvent a fost evaporat și uleiul rezultat a fost diluat cu diclorometan. Soluția a fost spălată cu soluția apoasă de clorură de amoniu și soluție saturată de clorură de sodiu. Materialul crud a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat cu formarea uleiului. Acesta a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din metanol și diclorometan (0:100 la 5:100), obținându-se compusul din titlu, ca o spumă (82 mg, 30%). ¹H RMN(CDCl₃): δ 8.38 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 6.63 (d, 1 H),

4.78-4.69 (m, 1 H), 4.62 (d, 1 H), 4.47 (d, 1 H), 3.69-3.61 (m, 1 H), 3.58 (d, 3 H), 3.26-3.17 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.83-2.75 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.18-2.11 (m, 2 H), 2.04 (d, 1 H), 1.18 (t, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat prin $C_{23}H_{28}N_6O_5S_2$; 532.156, găsit ($M + H^+$); 533.

Etapa 2: *N*-{*cis*-3-[Metil(7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamida

N-[*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*}amino)ciclobutil]-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamida (229 mg, 0.43 mmol) s-a adăugat la soluția de 1M tetrabutilamonium fluorid în tetrahidrofuran (6.5 mL, 6.4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 ore. Amestecul a fost concentrat și materialul rămas a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu amestec din metanol în etil acetat (1:9). A fost izolat ulei galben care a fost triturat cu amestec din etil acetat și heptan, obținându-se solid galben. Solidul a fost împărțit între etil acetat și apă. Stratul apos a fost extras cu etil acetat și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, obținându-se un solid albui. Acesta a fost triturat cu dietil eter și apoi alcool izopropilic, obținându-se compusul din titlu solid alb (14 mg, 9%). 1H RMN (CD_3OD) δ 8.08 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 3.86-8.84 (m, 1 H), 3.66 (t, 1 H), 3.56-3.49 (m, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.19-3.13 (m, 1 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.32-2.24 (m, 2 H), 2.05-2.03 (d, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{16}H_{22}N_6O_3S$; 378.147, găsit ($M + H^+$); 379.5.

Următorii compuși, Exemple 20-24, au fost obținuți din *N*-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*}amino)ciclobutil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamida (Exemplu 16, Etapa 1) într-o manieră similară cu cea descrisă în Exemplu 16, Etapa 2, substituind aminele indicate prin ciclopropanemetilamina, și folosind metoda de deprotecție ilustrată în Exemplu 19, Etapa 2.

Exemplul 20: *3-Ciano-N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]-ciclobutil}azetidina-1-sulfonamida

Acest compus a fost preparat folosind azetidina-3-carbonitril. Compusul crud a fost purificat folosind cromatografia de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (23% în 2 etape), solid galben. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 4.02 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.72 (m, 2 H), 2.25 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{15}H_{19}N_7O_2S$; 361.132, găsit ($M + H^+$); 362.1.

Exemplul 21: *N*-{*cis*-3-[Metil(7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-4-(1*H*-pirazol-3-*il*)piperidina-1-sulfonamida

Acest compus a fost preparat, folosind 4-(1*H*-pirazol-3-*il*)piperidina. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu amestec din diclorometan și metanol (9:1). Materialul izolat a fost triturat cu eter dietilic și apoi etil acetat, obținându-se compusul din titlu (10% în 2 etape), solid alb. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8.09 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.12-7.05 (m, 1 H), 6.71-6.60 (m, 1 H), 6.22-6.08 (m, 1 H), 4.92-4.73 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 5 H), 2.38-2.19 (m, 2 H), 2.09-1.90 (m, 2 H) and 1.83-1.65 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{19}H_{26}N_8O_2S$; 430.190, găsit ($M + H^+$); 431.1.

Exemplul 22: *N*-(2-Cianoetil)-*N*-metil-*N'*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}sulfamida

Acest compus a fost preparat, folosind 3-metilaminopropionitril. Compusul crud a fost purificat prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu (7% în 2 etape). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{15}H_{21}N_7O_2S$; 363.148, găsit ($M + H^+$); 364.0.

Exemplele 23 și 27: (*1S,5S*)-1-Ciano-*N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida și (*1R,5R*)-1-Ciano-*N*-{*cis*-3-[metil(7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4-*il*)amino]ciclobutil}-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamida

Acești compuși au fost preparați folosind 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril racemic. Compusul racemic crud a fost purificat ca solid alb (92 mg, 21% în 2 etape) prin cromatografie pe silicagel, eluat cu gradient din diclorometan și metanol (30:1 la 5:1). Enantiomerii din titlu au fost separați prin cromatografie cu fluide supercritice.

Enantiomer 23: 41 mg (9%); SFC timp de retenție = 4.28 minute; 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 2 H), 3.43 - 3.51 (m, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 2.24 - 2.38 (m, 3 H), 1.41 - 1.48 (m, 1 H), 1.32 (t, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{17}H_{21}N_7O_2S$; 387.148, găsit ($M + H^+$); 388.1.

Enantiomer 27: 40 mg (9%); SFC timp de retenție = 4.84 minute 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 2 H), 3.43 - 3.51 (m, 3 H), 3.36 (s, 3 H), 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 2.24 - 2.38 (m, 3 H), 1.41 - 1.48 (m, 1 H), 1.32 (t, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{17}H_{21}N_7O_2S$; 387.148, găsit ($M + H^+$); 388.1.

Racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril a fost preparat după cum urmează:

Etapa 1: *Racemic terț-butil rac-1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat*

1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (6.5 g, 15.2 mmol) a fost adăugat la soluția formată din racemic terț-butil-1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (*Synlett* 2009, 921) (2.5 g, 11.7 mmol) în diclorometan anhidru (60 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul a fost diluat cu diclorometan (60 mL), spălat cu soluție saturată de sulfat de sodiu, soluție saturată de bicarbonate de

sodiu (30 mL) și soluție de clorură de sodiu (50 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat, obținându-se compusul uleios incolor (1.7 g, 68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 3.68 (t, 1H), 3.59 (dd, 1 H), 3.50-3.36 (m, 1 H), 2.25-2.09 (m, 1 H), 1.63 (t, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.19-1.06 (m, 1 H).

Etapa 2: *Racemic terț-butil-1-[(hidroxiimino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat*

Carbonat de potasiu (3.89 g, 28.2 mmol) și hidroxilamina hidroclohid (671 mg, 9.7 mmol) s-a adăugat la soluția din terț-butil racemic 1-formil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (1.7 g, 8.05 mmol) în diclorometan anhidru (40 mL) la temperatura camerei și apoi agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu etil acetat (80 mL), și spălat cu apă (30 mL) apoi cu soluție de clorură de sodiu (30 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu gradient din eter de petrol și etil acetat (0:100 la 83:17), obținându-se compusul din titlu (1.6 g, 88%), ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (s, 1 H), 3.74-3.55 (m, 3 H), 3.44-3.40 (m, 1 H), 1.74-1.72 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.10 (t, 1 H), 0.86-0.83 (m, 1 H).

Etapa 3: *Racemic terț-butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat*

La soluția formată din racemic terț-butil-1-[(hidroxiimino)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (925 mg, 4.09 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (100 mL) s-a adăugat metil *N*-(trietilamoniu sulfonil)carbammat (2.92 g, 12.3 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 3 ore. După evaporarea solventului reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu amestec din eter de petrol și etil acetat (5:1), obținându-se compusul din titlu (570 mg, 67%), ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (dd, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.50 (d, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.21-2.12 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 0.96 (t, 1 H).

Etapa 4: *Racemic 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril*

La soluția formată din racemic terț-butil-1-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat în trifluoroacetic acid (1 mL) și diclorometan (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul a fost înlăturat, obținându-se compusul din titlu (205 mg, 100%), ulei cafeniu.

Exemplul 24: *Racemic 3-ciano-N-{trans-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}pirolidin-1-sulfonamida*

Acest compus a fost sintetizat folosind procedeu din Exemplu 10, substituind 3-cianopirolidin-1-sulfonil clorura prin ciclopropilmetansulfonil clorură. Produsul crud a fost purificat preparativ, folosind cromatografia de lichide de înaltă performanță, obținându-se compusul din titlu albiu solid (5%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.13 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 5.45-5.41 (m, 1 H), 4.00-3.64 (m, 1 H), 3.62-3.52 (m, 1 H), 3.51-3.47 (m, 2 H), 3.45-3.39 (m, 2 H), 3.369 (s, 3 H), 2.78-2.70 (m, 2 H), 2.53-2.47 (m, 2 H); 2.39-2.36 (m, 1 H); 2.27-2.24 (m, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375.148, găsit (M + H⁺); 375.9.

Racemic 3-cianopirolidin-1-sulfonil clorid

La soluția din racemic pirolidin-3-carbonitril (53 mg, 0.4 mmol) și trietilamina (101 g, 1 mmol) în diclorometan uscat (1.0 mL) s-a adăugat prin picurare la soluția de sulfuril clorură (64.8 mg, 0.48 mmol) în diclorometan (3.0 mL) la -78°C. Reacția a fost agitată la -78°C timp de 30 minute, și apoi lăsată să se încălzească la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluția reactantă a fost spălată cu acid clorhidric apos de 1M (5 mL) și soluție de clorură de sodiu (5 mL), uscat pe sulfat de sodiu și concentrat, obținându-se compusul din titlu, ulei incolor (68 mg, crud).

Exemplul 25: *N-(cis-3-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *cis/trans-Etil 3-[(terț-butoxicarbonil)amino]ciclobutanecarboxilat*

La soluție formată din amestec de cis- și trans-etil 3-aminociclobutanecarboxilat hidroclohid (cis/trans = 10:1) (WO2009/60278) (10 g, 55.7 mmol) și trietilamina (19.4 mL, 139.1 mmol.) în diclorometan (370 mL) la 0°C s-a adăugat prin picurare di-terț-butil dicarbonat (15.8 g, 72.3 mmol). După adăugarea completă, amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost evaporat la presiune redusă și reziduu obținut a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu gradient din eter de petrol și etil acetat (10:1 la 3:1), obținându-se amestec din titlu, solid alb (19 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.77 (s, 1 H), 4.13 (q, 3 H), 2.68 - 2.82 (m, 1 H), 2.60 (d, 2 H), 1.99 - 2.17 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.25 (t, 3 H).

Etapa 2: *cis/trans-[3-(Metilamino)ciclobutil]metanol*

Litiu aluminium hidrid (9.14 g, 240.4 mmol) a fost suspendat în tetrahidrofuran uscat (350 mL). Amestecul a fost răcit până la 0°C și soluția din cis/trans etil 3-[(terț-butoxicarbonil)amino]ciclobutanecarboxilat (cis/trans = 10:1) (11.7 g, 48.1 mmol) în tetrahidrofuran uscat (170 mL) s-au adăugat prin picurare. După adăugarea completă, amestecul rezultat a fost încălzit la reflux peste noapte. După ce a fost răcit până la temperatura camerei, reacția a fost diluată cu tetrahidrofuran (1.5 L) și apoi răcită până la 0~5°C. Porțiuni mici de Na₂SO₄·10H₂O s-a adăugat până când gazul a mai încetat să se degaje. Amestecul a fost filtrat pentru a îndepărta solidul, care a fost spălat cu tetrahidrofuran în cantități mari (500mL). Filtratul a fost concentrat până la sec, obținându-se amestecul din titlu (cis/trans = 10:1) ulei (10 g, >100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.58 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.06-3.17 (m, 1 H), 2.34-2.43 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.48- 1.57 (m, 2 H).

Etapa 3: *cis/trans-[3-(Metil[7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metanol*

Potasiu iodid (173 mg) și trietilamina (13 mL, 93.8 mmol) s-au adăugat la soluția de cis/trans-[3-(metilamino)ciclobutil]metanol (6.0 g, 52.1 mmol) în acetona (250 mL). 4-Cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (14.4 g, 46.9 mmol) apoi s-a adăugat, și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux peste

noapte. După evaporarea solventului la presiune redusă, reziduu a fost diluat cu diclorometan (500 mL). Soluția a fost diluată secvențial cu apă (300 mL), 2% acid citric apos (300 mL) și soluție de clorură de sodiu (300 mL), și apoi uscat pe sulfat de sodiu. După filtrare, soluția a fost filtrată și concentrată, obținându-se amestec din titlu, solid deschis (15.3 g, 85%). O porție (5.0 g) de amestec de cis/trans-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanol a fost separat prin cromatografia cu fluide supercritice, folosind coloana Chiralpak-AD:

cis izomer, 4.6 g: ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.20 (s, 1 H), 7.98 (d, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 6.83 (d, 2 H), 4.99-4.95 (m, 1 H), 3.56 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.34-2.28 (m, 2 H), 2.24-2.19 (m, 1 H), 2.11-2.03 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₂N₄O₃S: 386.14, găsit (M + H⁺): 387.3

trans izomer, 0.4 g: ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, 2 H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.46-2.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 2H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₂N₄O₃S: 386.14, găsit (M + H⁺): 387.3

Etapa 4: *cis*-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil 4-metilbenzensulfonat

La soluția de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metanol (20 g, 51.8 mmol) și N,N-dimetilaminopiridina (12.6 g, 103.6 mmol) în diclorometan (500 mL) la 0°C s-a adăugat p-toluensulfonil clorid (14.8 g, 77.7 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore și apoi spălat cu apă (500 mL). Apele de spălare combinate au fost extrase cu diclorometan (2 x 800 mL). Straturile organice combinate au fost uscate, filtrate și concentrate sub vacuum. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu gradient din diclorometan și metanol (100:0 la 95:5), obținându-se compusul din titlu (23 g, 82%) solid alb. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₆H₂₈N₄O₅S₂: 540.150, găsit (M + H⁺): 541.3.

Etapa 5: *S*-[*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etantioat

La soluția formată din tioacetat de potasiu (678 mg, 5.93 mmol) în N,N-dimetilformamida (5 mL) s-a adăugat soluția din [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil 4-metilbenzensulfonat (2.0 g, 3.70 mmol) în N,N-dimetilformamidă (6 mL) prin picurare timp de 5 minute la temperatura camerei. Amestecul apoi a fost încălzit până la 50-55°C peste noapte. Amestecul a fost răcit până la temperatura camerei și stins prin turnarea în soluția saturată apoasă de bicarbonat de sodiu (60 mL). Amestecul a fost extras cu etil acetat (3 x 30 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 30 mL), soluție de clorură de sodiu (30 mL). După uscarea pe Na₂SO₄ soluția a fost concentrată. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din diclorometan și metanol (100:0 to 80:20), obținându-se compusul din titlu (1.2 g, 73%), solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 4.98-4.88 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.02-3.00 (m, 2 H) 2.45-2.44 (m, 2 H), 2.47 (m, 3 H) 2.22 (m, 3 H) 2.21-2.24 (m, 1 H) 1.92-1.87 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₁H₂₄N₄O₃S₂: 444.129, găsit (M + H⁺): 445.1.

Etapa 6: Acid [*cis*-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonic

La o soluție de S-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil]etantioat (580 mg, 1.31 mmol), în acid formic (10 mL) la temperatura camerei s-a adăugat 30% soluția apoasă de peroxid de hidrogen (0.7 mL, 6.92 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost turnată în soluția apoasă de 33% bisulfid de sodiu (1.12 mL) și apoi agitat timp de 10 minute. Soluția apoasă de 33% hidroxid de sodiu (1.8 mL) a fost adăugată până la ajustarea pH-ului 5. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solidul a fost filtrat prin filtrare, spălat cu apă (10 mL) și uscat în vacuum la 60°C, obținându-se compusul din titlu (634 mg, crude), solid alb. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₂N₄O₅S₂: 450.103, găsit (M + H⁺): 451.3.

Etapa 7: *cis*-[3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonil clorura

Tionil clorura (0.3 ml, 3.33 mmol) s-a adăugat prin picurare timp de 5 minute la soluția formată din acid cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonic (150 mg, 0.33 mmol) în diclorometan (20 mL) la 0°C. Două picături de N,N-dimetilformamidă s-au adăugat la soluție, care apoi a fost încălzit până la 75°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit și solventul a fost evaporat. Reziduu a fost spălat cu diclorometan anhidru (3 x 10 mL), obținându-se compusul crud din titlu (170 mg), solid galben. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₉H₂₁ClN₄O₄S₂: 468.069, găsit (M + H⁺): 469.2.

Etapa 8: *N*-[*cis*-3-[[4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil]ciclobutil]-*N*-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina

La amestec format din 4,4-difluoropiperidina (77 mg, 0.64 mmol) și trietilamina (97 mg, 0.96 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL) la 0°C s-a adăugat prin picurare la soluția de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonil clorură (150 mg, 0.320 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL). Amestecul s-a lăsat să se răcească până la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost evaporat și reziduu a fost amestecat în etil acetat (80 mL). Soluția a fost spălată cu soluția de clorură de sodiu (30 mL), uscată pe sulfat de sodiu și concentrată, obținându-se compusul crud din titlu (134 mg), solid alb. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₄H₂₉F₂N₅O₄S₂: 553.651, găsit (M + H⁺): 554.3.

Etapa 9: *N*-[*cis*-3-[[4,4-Difluoropiperidin-1-il)sulfonil]metil]ciclobutil]-*N*-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (134 mg, 0.24 mmol) și hidroxid de litiu monohidrat (51 mg, 1.21 mmol) s-au combinat în

amestec cu etanol (14 mL) și apă (7 mL) și apoi încălzit până la 50°C peste noapte. Reacția a fost concentrată sub vacuum și diluată cu etil acetat (100 mL). Soluția obținută a fost spălată cu soluția de clorură de sodiu (30 mL), uscată pe sulfat de sodiu și concentrată. Reziduu a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, eluat cu amestec de etil acetat și metanol (20:1), obținându-se compusul din titlu (31 mg, 32.3 %), solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.6, 1H), 6.70 (d, J = 3.6, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 4H), 3.46 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₃F₂N₅O₂S; 399.154, găsit (M + H⁺); 400.3.

Exemplele de la 26 la 29. Următorii compuși au fost realizați pornind de la cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metansulfonil clorura (Exemplul 25, Etapa 7), în conformitate cu procedurile din Exemplul 25, Etapa 8 (sulfonilarea) și etapa 9 (deprotecția), substituind amina prin 4,4-difluoropiperidin în Etapa 8.

Exemplul 26: *1-[(cis-3-[Metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)-metil]sulfonil]-4-(trifluorometil)piperidin-4-ol*

Compusul din titlu (31mg) a fost preparat folosind 4-(trifluorometil)piperidin-4-ol în etapa de sulfonilare și a fost deprotejat folosind în metoda din Exemplul 25, Etapa 9. Compusul a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, eluat cu amestec de etil acetat și metanol (20:1). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.6, 1 H), 6.70 (d, J = 3.6, 1H), 5.10-5.08 (m, 1 H), 3.74-3.71 (m, 2 H), 3.36 (m, 3 H), 3.32-3.27 (m, 2 H), 3.19-3.13 (m, 2 H), 2.62-2.54 (m, 3 H), 2.25-2.21 (m, 2 H), 1.86-1.84 (m, 4 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₈H₂₄F₃N₅O₃S; 447.155, găsit (M + H⁺); 448.3.

Exemplele 28 și 29: *(3R) și (3S)-1-[(cis-3-[Metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil]sulfonil]pirolidin-3-carbonitril*

Compușii din titlu (330 mg total) au fost preparate folosind pirolidin-3-carbonitril îmbogățit cu 80:20 de amestec scalemic de (3R)-pirolidin-3-carbonitril și (3S)-pirolidin-3-carbonitril enantiomeri în etapa de sulfonilare și a fost deprotejat folosind metoda din Exemplul 19, Etapa 2. Compusul a fost purificat prin cromatografie cu silicagel, eluat cu un gradient din eter de petrol și etil acetat (10:1 to 1:10). LC/MS m/z=375.2 (M+1). Enantiomerii au fost separați preparativ prin cromatografie cu fluide supercritice:

3R-enantiomer(28): 178 mg. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.06 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.19-5.10 (m, 1 H), 3.77-3.75 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.21-3.19 (m, 3 H), 2.69-2.66 (m, 3 H), 2.36-2.31 (m, 2 H), 2.14-2.11 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374.15, găsit (M + H⁺); 375.2. Chiral HPLC timp de retenție = 2.65 minute

3S-enantiomer(29): 31 mg. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.06 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.19-5.10 (m, 1 H), 3.77-3.75 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.21-3.19 (m, 3 H), 2.69-2.66 (m, 3 H), 2.36-2.31 (m, 2 H), 2.14-2.11 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂N₆O₂S; 374.15, găsit (M + H⁺); 375.2 Chiral HPLC timp de retenție = 2.53 minute

Exemplul 30: *N-{cis-3-[(Butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *N-{cis-3-[(Butiltio)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

O soluție de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil 4-metilbensulfonat din Exemplul 25, Etapa 4 (23 g, 42.6 mmol) a fost agitat în N-metilpirolidină (100 mL). Apoi 1,8-diazabicycloundec-7-ena (12.8 g, 85.2 mmol) și 1-butantiol (7.8 g, 85.2 mmol) s-a adăugat la amestecul de reacție. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Apa (200 mL) și etil acetat (500 mL) s-au adăugat. Stratul apos a fost extras cu etil acetat (2 x 500 mL) și straturile organice combinate au fost uscate și concentrate. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din diclorometan și metanol (100:0 la 90:10), obținându-se compusul din titlu (11.8 g, 91%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₆H₂₄N₄S; 304.172, găsit (M + H⁺); 305.3.

Etapa 2: *N-{cis-3-[(Butilsulfonil)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina*

N-{cis-3-[(Butiltio)metil]ciclobutil}-N-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amina (12 g, 39.5 mmol) s-a dizolvat în amestec de tetrahidrofuran (200 mL), etanol (200 mL) și apă (200 mL). Peroxomonosulfatul de potasiu (48.6 g, 79.0 mmol) s-a adăugat și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi amestecul a fost filtrat; solidele au fost spălate cu amestec de tetrahidrofuran (40 mL), etanol (40 mL) și apă (20 mL). Filtratele au fost tratate cu soluția aposă de 10% bisulfid de sodiu (200 mL) și agitat la temperatura camerei timp de 20 minute. Soluția apoasă saturată de bicarbonat de sodiu s-a adăugat până la ajustarea pH la ~7. Amestecul a fost extras cu diclorometan (3 x 800 mL) și straturile organice combinate au fost uscate și concentrate sub vacuum. Reziduu crud a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din diclorometan și metanol (100:0 to 95:5), obținându-se compusul din titlu (11.4g, 86%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.13 (s, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.70-6.69 (m, 1 H), 5.13-5.10 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.33 (m, 2 H), 3.11-3.07 (m, 2 H), 2.65-2.63 (m, 3 H), 2.29-2.25 (m, 2 H), 1.86-1.78 (m, 2 H), 1.55-1.50 (m, 2 H), 1.03-0.99 (m, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₆H₂₄N₄O₂S; 336.162, găsit (M + H⁺); 337.3

Exemplul 31: *N-Metil-N-(trans-3-((propilsulfonil)metil)ciclobutil)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Compușii din titlu au fost obținuți din amestec de cis și trans izomeri (50 mg), începând cu cis și trans-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil 4-metilbenzen sulfonat (cis/trans = 10:1) (Exemplul 25, Etapa 4), în conformitate cu procedurile similare descrise în Exemplul 30, Etapa 1 și 2, folosind propan-1-tiol în loc de butan-1-tiol în Etapa 2. Amestecul din cis și trans izomeri a fost purificat prin cromatografie de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, eluat cu un gradient din apă și acetonitril (95:5 la 5:95). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322.15, găsit (M + H⁺); 323.2

Cis și trans izomeri au fost apoi separați prin comatografia cu fluide supercritice.

trans izomer (31), 12 mg: ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.12 (s, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.69-6.66 (m, 1 H), 5.45-5.41 (m, 1 H), 3.46-3.44 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.11-3.09 (m, 2 H), 2.88-2.86 (m, 1 H), 2.75-2.67 (m, 2 H), 2.40-2.38 (m, 2 H), 1.91-1.86 (m, 2 H), 1.12-1.10 (m, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322.15, găsit (M + H⁺); 323.2

cis izomer, 36 mg: ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.12 (s, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.70-6.69 (m, 1 H), 5.10-5.20 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.33-3.32 (m, 2 H), 3.08-3.04 (m, 2 H), 2.64-2.61 (m, 3 H), 2.24-2.22 (m, 2 H), 1.90-1.84 (m, 2 H), 1.13-1.09 (m, 3 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₅H₂₂N₄O₂S; 322.15, găsit (M + H⁺); 323.2

Exemplul 32: *N-(cis-3-[[2-Ciclopropiletil]sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *N-(cis-3-[[2-Ciclopropiletil]sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Azotul a fost barbotat printr-un amestec de S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil} etantioat Exemplul 25, Etapa 5 (190 mg, 0.43 mmol) și carbonat de potasiu (129 mg, 0.94 mmol) în metanol (10 mL) la 0°C timp de 2 minute. 2-Ciclopropiletil 4-metilbenzensulfonat (159 mg, 1.53 mmol) apoi s-a adăugat și soluția și a fost agitată timp de 6 ore la temperatura camerei. Diclorometan (30 mL) și apă (20 mL) s-au adăugat și stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Produsul crud a fost purificat preparativ prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, folosind etil acetat-eter de petrol (1:2), obținându-se compusul din titlul solid alb (62 mg, 31%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₄H₃₀N₄O₂S₂; 470.18, găsit (M + H⁺); 471.1

Etapa 2: *N-(cis-3-[[2-Ciclopropiletil]sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Un amestec de N-(cis-3-[[2-ciclopropiletil]sulfonil]-metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (24 mg, 0.051 mmol) și peroxomonosulfatul de potasiu (49 mg, 0.079 mmol) în tetrahidrofuran (1.2 mL), apă (0.6 mL) și etanol (1.2 mL) a fost agitat la temperatură camerei timp de 20 minute. Bisulfitul de sodiu apos s-a adăugat, urmat de diclorometan (20 mL). Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 20 mL) și straturile organice combinate au fost extrase cu soluție de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Materialul crud a fost folosit direct în următoarea etapă. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₄H₃₀N₄O₄S₂; 502.17, găsit (M + H⁺); 503.3

Etapa 3: *N-(cis-3-[[2-Ciclopropiletil]sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Un amestec de N-(cis-3-[[2-ciclopropiletil]sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (49 mg, 0.097 mmol) și hidroxid de litiu (30 mg, 1.3 mmol) în apă (5 mL) și etanol (10 mL) a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Apoi, diclorometan (20 mL) s-a adăugat și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate. Produsul crud a fost purificat prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, folosind un gradient din apă și acetonitril (95:5 la 5:95), obținându-se compusul din titlu (14 mg, 40%) solid alb. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.12 (s, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 6.70 (d, 2 H), 5.12-5.09 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.34-3.33 (m, 2 H), 3.20-3.17 (m, 2 H), 2.64-2.61 (m, 3 H), 2.26-2.22 (m, 2 H), 1.75-1.69 (m, 2 H), 0.89-0.86 (m, 2 H), 0.56-0.52 (m, 2 H), 0.18-0.17 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₄N₄O₂S; 348.16, găsit (M + H⁺); 349.1

Exemplul 33: *N-[cis-3-(((3,3-Difluorociclobutil)metil)sulfonil)-metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *N-[cis-3-(((3,3-Difluorociclobutil)metil)sulfonil)metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Azotul a fost barbotat în amestec din S-{[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)-sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil} etantioat, Exemplul 25, Etapa 5 (250 mg, 0.56 mmol) și carbonat de potasiu (194 mg, 1.41 mmol) în metanol (100 mL) timp de două minute la 0°C urmat de adăugarea (3,3-difluorociclobutil)metil 4-metilbenzensulfonat (preparat așa cum este descris în WO2004/032834) (310 mg, 1.12 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 6 ore la temperatura camerei, filtrat, și concentrat, obținându-se compusul din titlu (270 mg, crude), solid alb. LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂F₂N₄S; 352.15, găsit (M + H⁺); 353.2

Etapa 2: *N-[cis-3-(((3,3-Difluorociclobutil)metil)sulfonil)metil]ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Un amestec de N-[cis-3-((3,3-difluorociclobutil)metil)sulfanil]-metil)ciclobutil]-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (45 mg, 0.13 mmol) și peroxomonosulfat de potasiu (157 mg, 0.26 mmol) în amestec cu tetrahidrofuran (20 mL), apă (10 mL) și etanol (20 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 minute. Bisulfid de sodiu apos apoi s-a adăugat, urmat de diclorometan (20 mL). Stratul apos a fost extras cu diclorometan (2 x 20 mL) și straturile organice combinate au fost extrase cu soluție de clorură de sodiu, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Produsul crud a fost purificat prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă folosind gradient de apă-acetonitril (95:5 to 5:95), obținându-se compusul din titlu, solid alb (34 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.29 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.39-3.33 (m, 4 H), 2.84 (m, 1 H), 2.76-2.71 (m, 4 H), 2.53 (m, 2 H), 2.37-2.34 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 384.14, găsit (M + H⁺); 385.1.

Exemplele 34A și 34B: (1R, 3R) și (1S, 3S)-[({cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil)sulfonil]ciclopentanarbonitril

Amestecul de compuși din titlu (1R, 3R) și (1S, 3S)-3-[(cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)-metil)sulfonil]ciclopentan-carbonitril a fost preparat din S-[(cis-3-[metil(7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)metil] etantioat Exemplul 25, Etapa 5, în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 30, etapele 1 și 2.

Compusul din titlu (180 mg) a fost separat preparativ prin cromatografia cu fluide supercritice folosind coloana Chiralpak AS:

(1R, 3R) enantiomer 34A: 60 mg, ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.12 (s, 1 H), 7.13-7.12 (d, 1 H), 6.70-6.69 (d, 1 H), 5.17-5.11 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 5 H), 3.15-3.11 (m, 1 H), 2.63-2.53 (m, 4 H), 2.37-2.13 (m, 6 H), 2.03-1.91 (m, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373.16, găsit (M + H⁺); 374.1

(1S, 3S) enantiomer 34B: 27 mg, LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373.16, găsit (M + H⁺); 374.1

Intermediarul 3-cianociclopentil 4-metilbenzensulfonat folosit în etapa 1 a fost obținut după cum urmează:

3-Cianociclopentil 4-metilbenzensulfonat

4-Metilbenzen-1-sulfonil clorura (6.9 g, 36 mmol) și N,N-dimetilpiridin-4-amina (100 mg) s-au adăugat la soluția compusului 3-hidroxiciclopentan-carbonitril (*J. Org. Chem.* 2007, 72, 7423) (2 g, 18 mmol) și trietilamina (5.5 g, 54 mmol) în diclorometan (100 mL). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 ore apoi stinsă la adăugarea soluției apoase saturate de bicarbonate de sodiu (20 mL). Amestecul a fost extras cu diclorometan (4 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate. Reziduu a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu amestec de eter de petrol și etil acetat (1:1), obținându-se compusul din titlu, ulei galben (0.5 g, 11% yield). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₃H₁₅NO₃S; 265.08, găsit (M + 23); 287.9.

Exemplul 35: *Racemic N-metil-N-[cis-3-((1-(propan-2-il)pirolidin-3-il)sulfonil)metil)ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *terț-Butil 3-((cis-3-(metil(7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)sulfanil)pirolidin-1-carboxilat*

O soluție de cis-3-(metil(7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil 4-metilbenzensulfonat din Exemplul 25, Etapa 4 (2 g, 3.7 mmol) a fost agitată în N-metilpirolidină (40 mL). 1,8-Diazabicycloundec-7-ena (1.13 g, 7.4 mmol) și esterul terț-butil al acidului 3-mercapto-pirolidin-1-carboxilic (1.13 g, 5.6 mmol) apoi s-au adăugat la amestecul de reacție. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Apa (200 mL) și etil acetat (500 mL) s-au adăugat. Stratul apos a fost extras cu etil acetat (2 x 500 mL) și straturile organice combinate au fost uscate și concentrate sub vacuum, obținându-se compusul din titlu, solid alb (2.6 g, 118%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₈H₃₇N₅O₄S₂; 571.23, găsit (M + H⁺): 572.1.

Etapa 2: *N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[(pirolidin-3-ilsulfanil)metil]ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La soluția formată din terț-butil 3-[(cis-3-(metil(7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)metil)sulfanil]pirolidin-1-carboxilat (2.6 g, 4.5 mmol) în metanol (15 mL) s-a adăugat soluție de acid hidroclic de 3M în metanol (40 mL). Soluția obținută a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluția a fost concentrată cu formarea produsului crud, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluat cu un gradient de diclorometan și metanol (100:0 to 85:15), obținându-se compusul din titlu, ulei incolor (1.7 g, 52%). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 8.21 (s, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 4.95-4.87 (m, 1H), 3.29 (s, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 3.21-3.17 (m, 1 H), 3.04-3.96 (m, 1 H), 2.92-2.9 (m, 1 H), 2.72-2.01 (m, 3 H), 2.50-2.43 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.29-2.15 (m, 2 H), 2.03-2.01 (m, 2 H), 1.98-1.65 (m, 1 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₂₃H₂₉N₅O₂S₂; 471.18, găsit (M + 23): 494.

Etapa 3: *N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-((1-(propan-2-il)pirolidin-3-il)sulfanil)metil)ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La soluția formată din N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-[(pirolidin-3-ilsulfanil)metil]ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (472 mg, 1 mmol) în diclorometan (50 mL) s-a adăugat acetona (174 mg, 3 mmol), 4Å site moleculare (40 mg) și cianoborohidru de sodiu (189 mg, 3 mmol). Soluția obținută a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi diluată cu diclorometan (70 mL) și apă (70 mL). Stratul apos a fost extras

cu diclorometan (2 x 50 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu (100 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat, obținându-se compusul din titlu (500 mg, 97% yield), ulei incolor. LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{26}H_{35}N_5O_2S_2$; 513.22, găsit ($M + H^+$); 514.1.

Etapa 4: *N-Metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-([1-(propan-2-il)pirolidin-3-il)sulfonil]metil)ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Amestec format din N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-([1-(propan-2-il)pirolidin-3-il)sulfonil]metil)ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (500 mg, 1.0 mmol) și peroxomonosulfat de potasiu (1.23 g, 2.0 mmol) în tetrahidrofuran (20 mL), apă (10 mL), și etanol (20 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. Soluția de reacție a fost diluată cu etil acetat (100 mL) și apă (50 mL). Stratul apos a fost extras cu etil acetat (3 x 50 mL) și straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu (100 mL), uscate pe sulfat de sodiu și concentrate, obținându-se compusul din titlu, ulei incolor (420 mg, 90%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{26}H_{35}N_5O_4S_2$; 545.21, găsit ($M + H^+$); 546.3.

Etapa 5: *N-Metil-N-[cis-3-([1-(propan-2-il)pirolidin-3-il)sulfonil]metil)-ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Amestec format din N-metil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-N-[cis-3-([1-(propan-2-il)pirolidin-3-il)sulfonil]metil)ciclobutil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (330 mg, 0.6 mmol) și hidroxid de litiu (126 mg, 3 mmol) în amestec cu apă (5 mL) și etanol (10 mL) a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul apoi a fost concentrat și reziduu a fost extras cu etil acetat. Stratul organic a fost spălat cu soluție de clorură de sodiu, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat. Produsul crud a fost purificat prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, folosind gradient apă și acetonitril (95:5 to 5:95) obținându-se compusul din titlu (89 mg, 38%) solid alb. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 5.13 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.33 (s, 3 H) 3.05-3.22 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.87 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 1.12 (d, 6H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{19}H_{29}N_5O_2S$; 391.20, găsit ($M + H^+$); 392.3

Exemplul 36: *N-(cis-3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: *N-(cis-3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La soluția formată din 3-cloro-4-fluorotiofenol (93 mg, 0.55 mmol) în tetrahidrofuran (1.5 mL) s-a adăugat 50% hidroxid de sodiu apos (44 mg, 0.55 mmol) și etanol (1.5 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Soluția de cis-[3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil 4-metilbensulfonat din Exemplul 25, Etapa 4 (200 mg, 0.37 mmol) în tetrahidrofuran (1.5 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. Amestecul combinat a fost încălzit la 40°C peste noapte. Reacția a fost concentrată și purificată pe coloana cu silicagel, eluat cu un gradient din heptan și etil acetat (90:10 la 0:100), obținându-se compusul din titlu (69 mg, 49.6%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (s, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.97-5.07 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.89 (s, 1 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.19-2.30 (m, 2 H).

Etapa 2: *N-(cis-3-[(3-Cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

La soluția formată din N-(cis-3-[(3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil]metil)ciclobutil)-N-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (75 mg, 0.2 mmol) în diclorometan (10 mL) s-a adăugat acid 3-clorobenzoperoxoic (107 mg). Reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte și apoi concentrată. Reziduu crud a fost cromatografiat pe silicagel, eluat cu un gradient din diclorometan și amoniac de 2M în metanol (80:20), obținându-se compusul din titlu (48 mg, 59.2%). 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4): δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H) 7.37-7.27 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.18-5.10 (m, 1 H), 4.15-4.09 (m, 1 H), 3.32 (m, 5 H), 2.59-2.54 (m, 2 H), 2.44-2.42 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{18}H_{18}ClFN_4O_2S$; 408.08, găsit ($M + H^+$); 409

Exemplul 37: *2-[(cis-3-[Metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]piridin-4-carbonitril*

Etapa 1: *2-[(cis-3-(Metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil)sulfonil]piridin-4-carbonitril*

1,8-Diazabicycloundec-7-ena (24.6 g, 161 mmol) și 2-mercapto-izonicotinonitrilul (16.1 g, 118 mmol) s-au adăugat la soluția formată din [cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-metil metansulfonat (50 g, 110 mmol) în N-metilpirolidină (250 mL). Reacția a fost încălzită până la 50°C peste noapte. Adițional 2-mercaptoizonicotinonitril (8.1 g, 59 mmol) s-a adăugat pentru a duce reacția până la sfârșit. Amestecul a fost răcit până la 0°C și apoi reacția a fost stopată prin picurarea apei. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă, și uscate sub vacuum la 50°C, obținându-se compusul din titlu, solid galben strălucitor (45.8 g, 82.8%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{25}H_{24}N_6O_2S_2$; 504.14, găsit ($M + H^+$); 505.1

Etapa 2: *2-[(cis-3-[Metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]piridin-4-carbonitril*

La soluția formată din 2-[(cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]metil)sulfonil]piridin-4-carbonitril (45.3 g, 89.8 mmol) în tetrahidrofuran (180 mL) s-a adăugat la soluția de fluorură de tetrabutilamoniu de 1M în tetrahidrofuran (269 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit până la reflux timp de 6 ore și apoi răcit până la temperatura camerei. Apa s-a adăugat prin picurare timp de 45 minute. Solidele au fost colectate prin filtrare și spălate cu amestec din 20% tetrahidrofuran (33 mL) și apă (97 mL). Filtratul a fost uscat sub vacuum la 50°C, obținându-se compusul din titlu, solid cafeniu (25 g, 79%). LC/MS (masa exactă) calculat pentru $C_{18}H_{18}N_6S_2$; 350.13, găsit ($M + H^+$); 351.1

Etapa 3: *2-[(cis-3-[Metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]metil)sulfonil]piridin-4-carbonitril*

Peroxomonosulfatul de potasiu (236.8 g, 385.2 mmol) s-a adăugat încet la amestecul format din 2-[(*cis*-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil)-metil]sulfanil]piridin-4-carbonitril (22.5 g, 64.2 mmol) în metanol (337 mL) și apă (56 mL) la 0°C. Reacția a fost agitată la 3°C timp de 20 ore. Reacția a fost stinsă folosind 10% de soluție apoasă de bisulfat de sodiu (40 mL). și suspenzia rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Soluție apoasă de 10% de carbonat de potasiu s-a adăugat până la pH de la 4 la 5. Materialul a fost filtrat și clătit cu apă. Filtratul a fost uscat sub vacuum la 40°C, obținându-se solid incolor. Acest material a fost pus în tetrahidrofuran (50 mL) și încălzit până la reflux timp de 3 ore. Amestecul a fost răcit până la temperatură camerei și filtrat pentru a colecta solidul, care a fost uscat sub vacuum la 40°C, obținându-se compus sub forma unei pulberi de culoare cafeniu deschisă (17.3 g, 70.46%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11.97 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.33-8.28 (m, 2 H), 7.81 (d, 1 H) 7.1 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.54-2.48 (m, 3 H), 2.09-2.07 (m, 2 H). LC/MS (masa exactă) calculat pentru C₁₈H₁₈N₆O₂S₂; 382.12, găsit (M + H⁺); 383.1.

Exemplul 38. *2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida*

Etapa 1: *2-Metil-N-[cis-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-1,3-tiazol-5-sulfonamida*

Trietilamina (62.0g, 0.613 mol) s-a adăugat la soluția formată din *cis*-N-metil-N-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-ilciclobutan-1,3-diamin hidroclorid (22.2.g, 0.102 mol) în diclorometan (250 mL). 2-Metil-tiazol-5-sulfonil clorura (28.0g, 0.142 mol) în diclorometan (250 mL) s-a adăugat timp de 30 minute la temperatura camerei la amestecul de reacție. După 1.5 ore solventul a fost înlăturat la presiune redusă și solidul obținut a fost dizolvat în etilacetat:diclorometan 4:1 (400 mL). Soluția a fost filtrată printr-un filtru de silicagel 40 g, spălată cu etilacetat (800 mL) și diclorometan (100 mL). Solventul din filtrat a fost înlăturat la presiune redusă, obținându-se un solid (59 g). Solidul a fost purificat folosind coloana cromatografică cu silicagel, eluat cu diclorometan:etilacetat 1:1, obținându-se compus din titlu (44.4 g, 81%); m/z (CI) 533 [M+H]⁺.

Etapa 2: *2-Metil-N-{cis-3-[metil(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil}-1,3-tiazol-5-sulfonamida*

Hidroxidul de litiu (12.1g, 0.505 mol) în apă (290 mL) s-a adăugat la 2-metil-N-[*cis*-3-(metil{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]-1,3-tiazol-5-sulfonamida (43.8g, 82.2 mmol) în alcool izopropilic (435 mL) și amestecul a fost încălzit până la 60°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei amestecul a fost filtrat, spălat cu apă (145 mL). Filtratul a fost ajustat la un pH de 6-7 folosind acid clorhidric apos de 6M. Suspenzia de reacție a fost concentrată la presiune redusă. Apă (370 mL) s-a adăugat și amestecul a fost răcit până la 0°C. solventul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă rece (150 ml) apoi uscat în vacuum la 60°C peste noapte, obținându-se compus din titlu (25.0g, 80%); ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.66-11.71 (1 H), 8.44-8.47 (1 H), 8.11-8.08 (2 H), 7.16-7.17 (1 H), 6.63-6.65 (1 H), 4.86-4.94 (1 H), 3.58-3.68 (1 H), 3.22 (3 H), 2.74 (3 H), 2.40-2.46 (2 H), 2.10-2.18 (2H). m/z (CI) 379 [M+H]⁺.

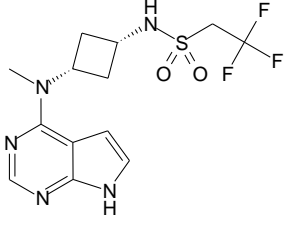
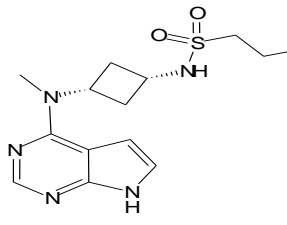
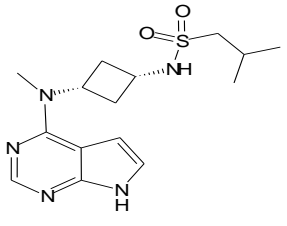
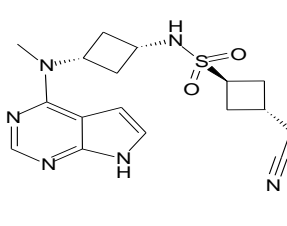
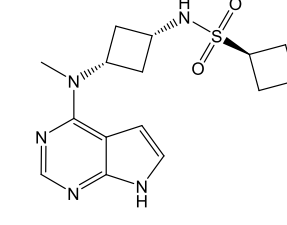
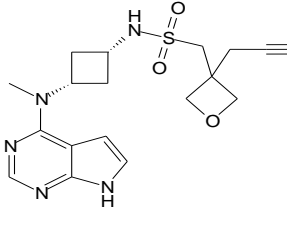
Evaluarea Biologică

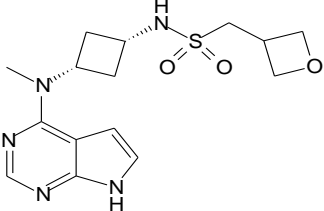
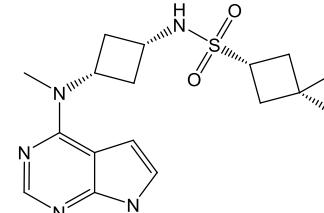
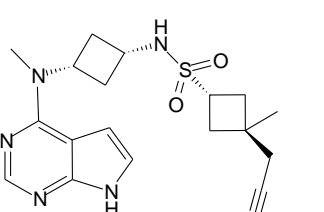
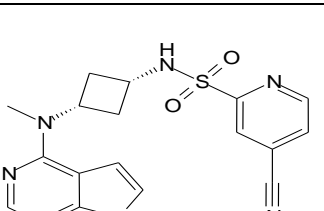
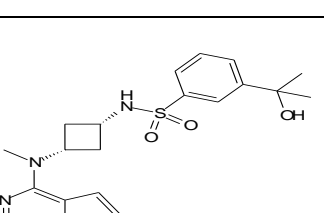
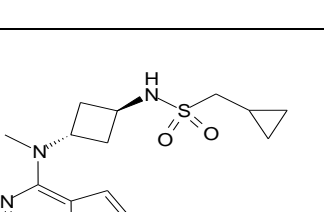
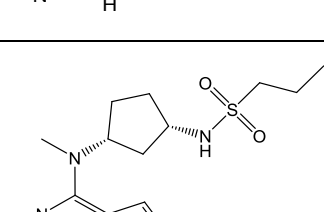
Testul enzymatic JAK Caliper la 1mM ATP

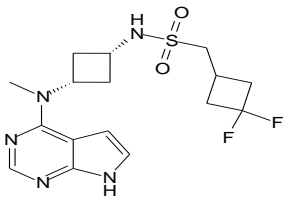
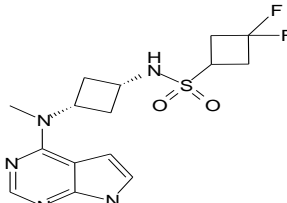
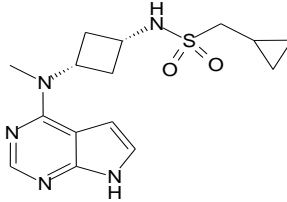
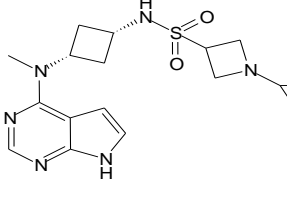
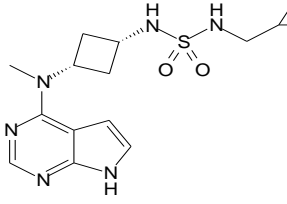
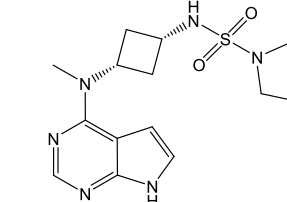
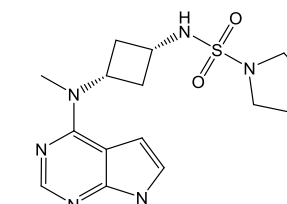
Obiectul pentru testare a fost solubilizat în dimetilsulfoxid (DMSO) până la concentrația stocului de 30 mM. O serie de 11 probe de diluție au fost create în DMSO cu o concentrația maximă de 600 μM. Cestile cu compusul testat de asemenea conțineau godeurile de control cu un inhibitor cunoscut pentru a confirma inhibiția de 100% și godeuri de control negative cu conținut de DMSO pentru a confirma non-inhibiția. Placile cu compus au fost diluate de la 1 la 60, rezultând o concentrație maximală a compusului final testat de 10 μM și o concentrație de 2% a DMSO.

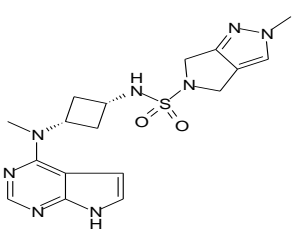
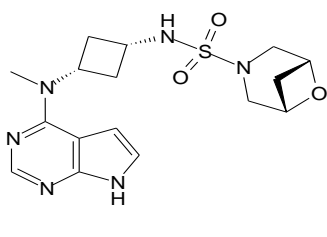
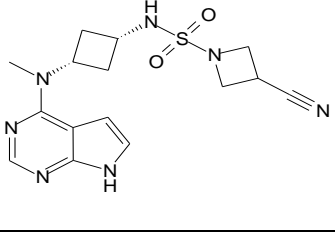
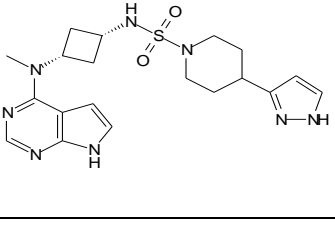
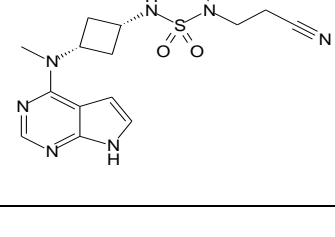
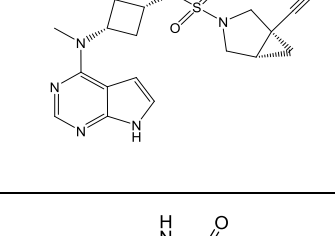
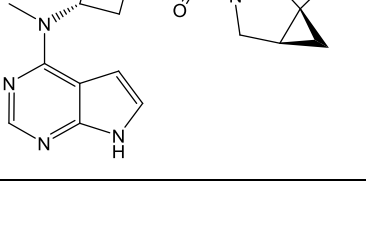
Obiectul pentru testare și controale testate au fost adăugate în 384 de cești. Amestecurile de reacție conțineau 20 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM clorură de magneziu, 0.01% albumină din ser bovin (BSA), 0.0005% Tween 20, 1 mM ATP și 1 μM substrat peptidic. Testele JAK1 și TYK2 conțineau 1 μM de peptidă IRStidă (5FAM-KKSRGDYMTMQID) și testele JAK2 și JAK3 conțineau 1 μM de peptidăe JAKtidă (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Testele a fost inițiate prin adăugarea enzimei 20 nM JAK1, 1 nM JAK2, 1 nM JAK3 sau 1 nM TYK2 și a fost incubate la temperatura camerei timp de trei ore pentru JAK1, 60 minute pentru JAK2, 75 minute pentru JAK3 sau 135 minute pentru TYK2. Concentrația enzimelor și timpii de incubație au fost optimizați pentru fiecare preparare de enzimă nouă și au fost modificate ușor în timp pentru a sigura o fosforelare de 20%-30%. Testările au fost oprite la o concentrație finală de 10 mM EDTA, 0.1% Reagent de acoperire și 100 mM HEPES, pH=7.4. Ceștile pentru testare au fost plasate într-un dispozitiv de tip Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000), și fiecare godeu a fost eșantionat folosind condiții de separare potrivite pentru a mpsura peptidele nefosforilate și cele fosforilate.

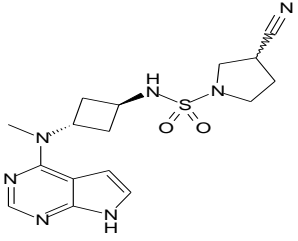
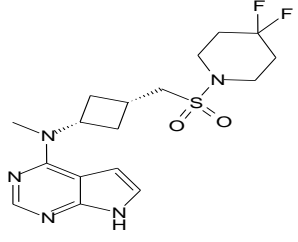
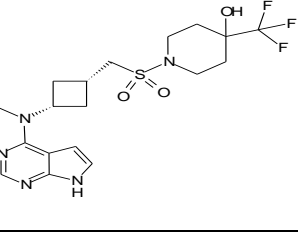
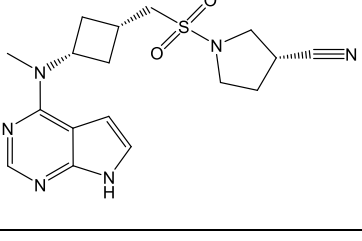
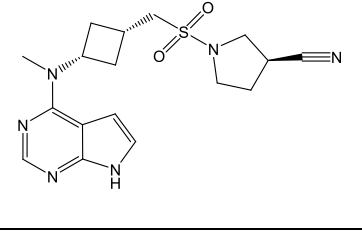
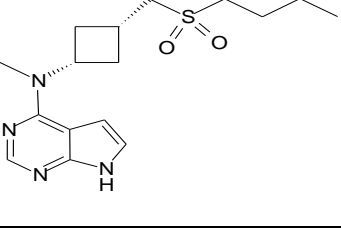
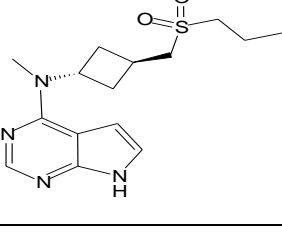
Tabel 1. Datele pentru testul enzimatic JAK Caliper™ la 1 mM ATP.

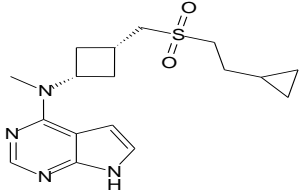
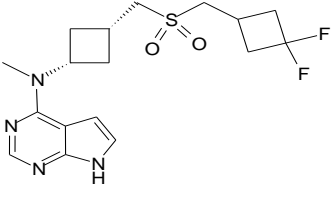
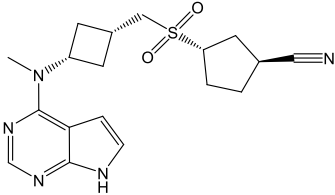
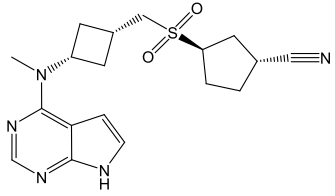
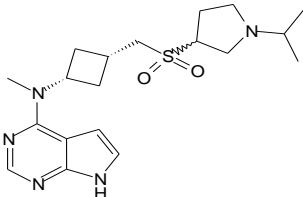
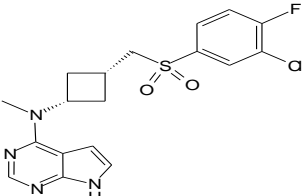
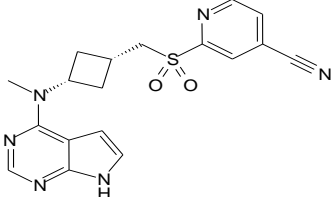
Structura	Exemplu	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	Tyk2 IC ₅₀ (nM)
	1	22	381	>9220	1020
	2	29	803	>10000	1250
	3	14	542	>10000	479
	4B	6	607	>10000	965
	4A	18	1400	>10000	2710
	5	6	313	8090	878

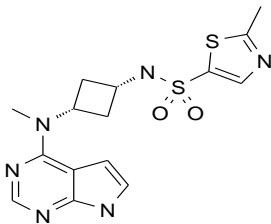
	6	28	933	>10000	2380
	7A	31	2020	>10000	5240
	7B	16	750	>10000	2440
	8	3	700	>10000	260
	9	231	5630	>10000	6670
	10	1030	7180	>10000	>10000
	11	29	574	5950	2040

	12	6	413	>9670	770
	13	5	177	8840	323
	14	42	1200	>10000	1870
	15	6	597	>10000	4910
	16	51	1100	>10000	1780
	17A	5	308	>10000	337
	17B	13	434	>9770	1120

	18	46	1080	>10000	7380
	19	34	1150	>10000	2030
	20	4	171	5500	332
	21	1	52	3120	365
	22	22	412	>10,000	1190
	23	8	551	>10000	565
	27	17	987	>10000	1970

	24	241	3370	>10000	7870
	25	9	373	>10000	713
	26	6	88	1880	358
	28	5	179	5270	444
	29	17	372	>9930	1100
	30	9	220	>6710	553
	31	67	946	>10000	3610

	32	14	426	>10000	1460
	33	5	161	6570	582
	34B	9	309	>10000	840
	34A	37	801	>10000	3280
	35	106	3760	>10000	>10000
	36	4	85	3190	242
	37	6	569	>8880	418

	38	4.6	512	>10000	546
---	----	-----	-----	--------	-----

Test de fosforilare STAT3 alpha HWB INF indus

Obiectele pentru testare au fost pregătite ca stocuri de 30 mM în 100% DMSO, și apoi diluate până la 5 mM. O serie de 10 probe de diluție au fost create în DMSO cu o concentrație maximă de 5 mM. Diluarea ulterioară a fost efectuată prin adăugare a 4 μL soluție a obiectului pentru testare menționat în 96 μL de PBS cu o concentrație maximă de 200 μM.

La 96 de cești din polipropilenă (VWR 82007-292) s-au adăugat 90 μl de HWB per ceașcă, urmată de adăugarea a 5 μL soluție a obiectului pentru testare preparată mi sus pentru a obține o concentrație maximă de 10 μM. Conținutul ceștii a fost amestecat și ceașca incubată pentru 45 minute la 37°C. La fiecare ceașcă s-au adăugat 5 μL de alfa IFN uman (Universal Type I IFN, R&D Systems #11200-2; cu o concentrație finală de 5000U/mL) sau D-PBS (control nestimulat), amestecat și incubat timpde 15 minute la 37°C. Reaction a fost întreruptă prin adăugare de Lyse/Fix Buffer [BD Phosflow 5x Lyse/Fix Buffer (BD #558049)] în toate ceștile câte 1000 μL/ceașcă și incubate timpde 20 minute la 37°C; după spălare cu soluție tampon FACS [D-PBS (Invitrogen cat# 14190) ce conține 0.1 % BSA și 0.1% azida de sodiu], 400 μL de metanol/apă de 90% răcit cu gheață s-a adăugat în fiecare ceașcă și acestea au fost incubate în gheață timp de 30 minute. S-a mai efectuat a spălare cu soluție tampon FACS rece și toate probele au fost la final resuspendate în 250 μL/ceașcă de Alexa Fluor 647 conjugat cu anticorpii (BD #557815) anti-fosfo-STAT3 (pY705) doriți la o diluție de 1:125 în buferul FACS. După o incubare peste noapte la 4 grade toate probele au fost transferate pe un support-U (Falcon #353077) pentru 96 de cești de polipropilen și verificate cu dispozitivul de citometrie de flux. Valorile IC₅₀ obținute pentru exemplele 1 la 9, 11-23, 25-38 au fost cuprinse în intervalul de la 22 până la 2610 nM.

Testul proliferației celulelor T canine in vitro

Activarea celulelor T joacă un rol cheie într-o varietate de boli inflamatorii și autoimune așa ca astmul, alergiile și prurite. Deoarece activarea celulelor T poate, în parte, poate fi declanșată de citochinează ca semnalul pe calea JAK-STAT, inhibitorul JAK poate fi eficient împotriva unor boli care includ activarea aberantă a celulelor T.

Metode: Sângele canin integral a fost recoltat în tuburi cu heparină sodică de la 29 de câini de vânatoare și 23 de câini de rasă amestecați. Sângele integral (20 μL) a fost adăugat în 96 de cești (Costar 3598) cu 180 μL de mediu (RPMI 1640, Gibco #21870-076, cu 1% de ser bovin fetal inactivat prin încălzire, Gibco #10082-39, 292 μg/mL L-glutamină, Gibco #250030-081, 100 u/mL penicillin and 100μg streptomicină per mL, Gibco #15140-122) ce conține vehiculul de control sau compusul pentru testare (0.001 to 10 μM), concanavalina A (ConA; 1 μg/mL, Sigma C5275), și interleukina-2 canină (IL-2; 50 ng/mL, R&D Systems 1815-CL/CF). Ceștile ce conțineau sânge integral, mediu cu vehicul de control și nu conțineau ConA sau IL-2 au fost folosite în calitate de controale de bază. Ceștile au fost incubate la 37° C timp de 48 ore. Timidina tritiată, 0.4 μCi/ceașcă (Perkin Elmer, Net027A-005MC), s-a adăugat pentru următoarele 20 ore. Ceștile au fost înghețate și apoi decongelate, spălate și filtrate, folosind un colector de culele Brandel MLR-96 și foi de filtru preumezite (Wallac 1205-401, Perkin Elmer). Filtrele au fost uscate la 60° C timp de o oră (Precision 16EG convection oven) și plasate în pungi pentru probe de filtre (Wallac 1205-411, Perkin Elmer) cu 10 mL de scintilant (Wallac 1205-440, Perkin Elmer). Filtrele sigilate au fost numărate de un contor de scintilație lichidă LKB Wallac 1205 Betaplate. Datele au fost colectate prin programul Gterm Betaplate v1.1 și transformate în procent de inhibiție, calculat folosind formula următoare:

$$100 - \frac{[(Media\ tratament\ medicamentos\ cpm) - (Media\ BCK\ cpm)]}{[(Media\ tratament\ nemedicamentos\ cpm) - (Media\ BCK\ cpm)]} \times 100 = \% Inhibiție$$

Datele au fost prezentate grafic ca procent de inhibiție folosind GraphPad Prism 4.0, și curbele IC₅₀ au fost ajustate folosind analiza punct cu punct.

Exemplul 38 a avut o IC₅₀ de 48.5 nM în acest test. Această valoare sugerează că compușii din prezentă invenție sunt eficienți în inhibiția proliferației celulelor T, un element cheie în bolile rezultate din dereglarea JAK.