(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0029181**

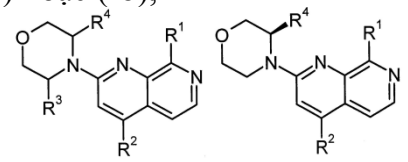
(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/5377; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2017-00659 (22) 03/08/2015
(86) PCT/EP2015/067804 03/08/2015 (87) WO2016/020320 11/02/2016
(30) 14179692.0 04/08/2014 EP; 15159342.3 17/03/2015 EP
(45) 25/08/2021 401 (43) 25/05/2017 350A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) WORTMANN, Lars (DE); LEFRANC, Julien (FR); BRIEM, Hans (DE); KOPPITZ, Marcus (DE); EIS, Knut (DE); VON NUSSBAUM, Franz (DE); BADER, Benjamin (DE); WENGNER, Antje Margret (DE); SIEMEISTER, Gerhard (DE); BONE, Wilhelm (DE); LIENAU, Philip (DE); GRUDZINSKA-GOEBEL, Joanna (DE); MOOSMAYER, Dieter (DE); SCHICK, Hans (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 2-(MORPHOLIN-4-YL)-1,7-NAPHTYRIDIN ĐƯỢC THẾ, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA CHÚNG, CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN DÙNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin được thế có công thức chung (I) hoặc (Ib),



(I) (Ib)

phương pháp điều chế các hợp chất này, hợp chất trung gian hữu hiệu để điều chế các hợp chất này, và dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa các hợp chất này. Các hợp chất này là hữu hiệu để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh tăng sinh quá mức ở dạng hoạt chất duy nhất hoặc phối hợp với các hoạt chất khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin được thế, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa chúng và các hợp chất trung gian dùng để điều chế chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh tăng sinh quá mức, ở dạng hoạt chất duy nhất hoặc phối hợp với các hoạt chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tình trạng nguyên vẹn của bộ gen của tế bào sinh vật nhân điển hình được bảo vệ bởi con đường truyền tín hiệu phức tạp, được đề cập đến như là đáp ứng tổn thương ADN (damage DNA response - DDR), và nhiều cơ chế sửa chữa ADN. Nhờ việc nhận biết sự hoạt hóa tổn thương ADN của con đường DDR dẫn đến sự dừng chu trình tế bào, sự ức chế dịch mã nói chung, sự cảm ứng sửa chữa ADN, và cuối cùng là, dẫn đến sự sống sót tế bào hoặc sự chết tế bào. Các protein mà trực tiếp nhận biết các cấu trúc ADN bất thường, như phức hợp MRE11-Rad50-Nbs1 nhận biết sự đứt gãy sợi đôi ADN bằng cách gắn với các đầu ADN sợi đôi, hoặc RPA (protein sao chép A - replication protein A) gắn với ADN sợi đơn, phục hồi và hoạt hóa hầu hết các kinaza nằm ngược chiều của con đường DDR, ATM (ataxia-telangiectasia mutated - đột biến mất điều hòa giãn mao mạch), ATR (UniProtKB/Swiss-Prot Q13535 có liên quan đến ATM và Rad3), và DNA-PKcs (DNA-dependent protein kinase - protein kinaza phụ thuộc ADN). Trong khi ATM được hoạt hóa chủ yếu bởi sự đứt gãy sợi đôi ADN, và DNA-PKcs chủ yếu tham gia vào việc nối liền các đầu không tương đồng trong quá trình sửa chữa ADN, ATR đáp ứng với phổ rộng các tổn thương ADN, bao gồm các đứt gãy sợi đôi và các thương tổn bắt nguồn từ sự can thiệp bởi sự sao chép ADN. Các hợp phần chỉnh của quá trình truyền tín hiệu xuôi chiều của ATM bao gồm Chk2 và p53, trong khi quá trình truyền tín hiệu ATR bao gồm Chk1 và cdc25. Việc khuyết thiếu gen ATR ở chuột nhắt gây chết ở thời kỳ phôi thai và các tế bào khuyết thiếu gen ATR có sự đứt gãy nhiễm sắc thể và bị chết theo chương trình [E.J. Brown, D. Baltimore: ATR

disruption leads to chromosomal fragmentation and early embryonic lethality. Genes Dev. 14, 397-402, 2000]. Ngược lại, ATM lại không cần thiết đối với sự sống sót của tế bào mặc dù các tế bào khuyết thiếu gen ATM cực kỳ nhạy cảm với sự bức xạ ion hóa và các chất mà gây ra các đứt gãy sợi đôi ADN.

ATR, mà tạo thành phức hợp với ATRIP (protein tương tác ATR - ATR-interacting protein, UniProtKB/Swiss-Prot Q8WXE1) chủ yếu được hoạt hóa bởi sự duỗi dài của ADN sợi đơn được tạo ra bởi hoạt tính không cuốn vặn ADN hiện có của helicaza nhờ việc ngăn cản sự sao chép. Sự bắt buộc tái bản với các chạc ba sao chép bị chặn có thể được gây ra bằng tia cực tím, các thuốc hóa trị liệu nhất định, hydroxyure, hoặc việc truyền tín hiệu bất thường gây ung thư do sự khởi đầu sao chép tăng hoặc việc kích hoạt điểm khởi đầu sao chép. Sự hoạt hóa ATR dẫn đến sự ức chế chu trình tế bào ở pha S hoặc G2 nhờ con đường Chk1-cdc25 và dẫn đến sự ức chế kích hoạt khởi đầu sao chép muộn. Tế bào có thời gian để giải quyết stress sao chép và, cuối cùng là, bắt đầu sao chép sau khi nguồn gây stress được loại bỏ. Do con đường ATR đảm bảo cho sự sống sót tế bào sau khi chịu stress sao chép, nó có khả năng tham gia vào việc kháng lại phương pháp hóa trị liệu. Vì vậy sự ức chế hoạt tính ATR kinaza có thể là hữu hiệu để điều trị ung thư.

Ở các tế bào khối u bị kích thích bởi gen đột biến gây bệnh ung thư (chẳng hạn đột biến/điều hòa ngược Ras, điều hòa ngược Myc, biểu hiện quá mức CyclinE) quan sát thấy sự stress sao chép gia tăng so với các tế bào bình thường khỏe mạnh. Đã báo cáo rằng sự ức chế ATR ở các tế bào bị kích thích bởi gen đột biến gây bệnh ung thư Ras dẫn đến sự tiêu diệt đáng kể các tế bào khối u [O. Gilad, BY Nabet, et al.: Combining ATR suppression with oncogenic Ras synergistically increases genomic instability, causing synthetic lethality or tumorigenesis in a dosage-dependent manner. Cancer Res. 70, 9693-9702, 2010].

Mặc dù ATM và ATR được hoạt hóa chủ yếu bằng các kiểu tổn thương ADN khác nhau, việc truyền tín hiệu của chúng bao gồm một số tín hiệu nhiễu, vì vậy chúng có thể, ít nhất một phần, thay thế cho nhau về mặt chức năng. Phát hiện này gợi ý một số tính chọn lọc tế bào khối u của chất ức chế ATR dùng làm thuốc. Tế bào bình thường khỏe mạnh, mà có con đường ATM và ATR tồn tại song song, dừng lại ở pha G1 của

chu trình tế bào ngay khi sự tổn thương ADN xảy ra thậm chí với sự có mặt của chất ức chế ATR. Ngược lại, tế bào khối u mà hầu hết thường có khả năng truyền tín hiệu ATM và/hoặc p53 không đầy đủ thì dựa vào con đường ATR và bị chết tế bào với sự có mặt của chất ức chế ATR. Điều này gợi ý rằng chất ức chế ATR có thể được sử dụng để điều trị khối u có sự truyền tín hiệu ATM và/hoặc chức năng p53 không đầy đủ.

Chi tiết về việc truyền tín hiệu DDR và vai trò chức năng của ATM và ATR gần đây đã được xem xét trong: E. Fokas, R. Prevo et al.: Targeting ATR in DNA damage response and cancer therapeutics. Cancer Treatment Rev 40, 109-117, 2014. J.M. Wagner & S.H. Kaufmann: Prospects for the use of ATR inhibitors to treat cancer. Pharmaceuticals 3, 1311-1334, 2010. D. Woods & J.J. Tuchi: Chemotherapy induced DNA damage response. Cancer Biol. Thera. 14, 379-389, 2013. A. Marechal & L. Zou: DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 5, a012716, 2013. M.K. Zeman & K.A. Cimprich: Causes and consequences of replication stress. Nat. Cell Biol. 16, 2-9, 2014. S. Llona-Minguez, A. Höglund et al.: Chemical strategies for development of ATR inhibitors. Exp. Rev. Mol. Med. 16, e10, 2014.

Một số chất ức chế ATR kinaza là đã biết (J. Med. Chem. 2013, 56, 2125-2138; Exp. Rev. Mol. Med. 16, e10, 2014; WO2010054398A1; WO2010071837A1; WO2010073034A1; WO2011143399A1; WO2011143419A1; WO2011143422A1; WO2011143423A2; WO2011143425A2; WO2011143426A1; WO2011154737A1; WO2011163527A1; WO2012138938A1; WO2012178123A1; WO2012178124A1; WO2012178125A1; WO2013049719A1; WO2013049720A1; WO2013049722A1; WO2013049859A1; WO2013071085A1; WO2013071088A1; WO2013071090A1; WO2013071093A1; WO2013071094A1; WO2013152298A1; WO2014062604A1; WO2014089379A1; WO2014143240).

WO 0058307 mô tả pyridin được thế ở vị trí 2,4 được ngưng tụ aryl dùng làm phối tử thụ thể NK3. Tuy nhiên, không có hợp chất 1,7-naphtyridin nào được nêu làm ví dụ minh họa.

WO 2006039718 mô tả hợp chất aryl hai vòng chứa nitơ dùng để phòng ngừa và

điều trị bệnh qua trung gian protein kinaza. Tuy nhiên, không có hợp chất 1,7-naphtyridin nào được nêu làm ví dụ minh họa.

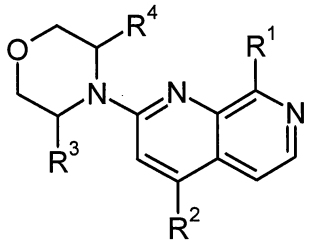
WO 2008017461 và Journal of Medicinal Chemistry 2011, 54(22), 7899-7910 mô tả dẫn xuất 1,7-naphtyridin dùng làm chất ức chế p38 MAP kinaza. Vị trí 8- của dẫn xuất 1,7-naphtyridin được thế bằng vòng phenyl. Không có hợp chất 1,7-naphtyridin nào mà được thế bằng nhóm heteroaryl ở vị trí 8 của 1,7-naphtyridin được nêu làm ví dụ minh họa.

Có nhu cầu phát triển chất ức chế ATR để điều trị bệnh, đặc biệt là các bệnh tăng sinh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế này là nhằm đề xuất các hợp chất khác ức chế ATR. Bất ngờ, đã phát hiện ra rằng 2-(Morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin có công thức chung (I) hoặc (Ib) ức chế ATR.

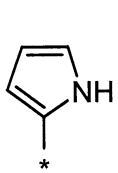
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I)

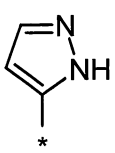


(I)

trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:





trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$,

$-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

$-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc $-(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi nhóm heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được

thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -(CO)OR^7 hoặc -(CO)NR^7R^8;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ "nguyên tử halogen", "halo-" hoặc "Hal-" được hiểu có nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon, *ví dụ,* nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, iso-pentyl, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 2-etylbutyl, 1-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, hoặc 1,2-dimetylbutyl, hoặc chất đồng phân của chúng. Nhóm nêu trên tốt hơn là có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4-alkyl"), *ví dụ,* nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, tốt hơn nữa là có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, n-propyl- hoặc nhóm iso-propyl.

Thuật ngữ "C_1-C_6haloalkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, trong đó thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" như được xác định ở trên và trong đó, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, theo cách giống nhau hoặc khác nhau, *tức là*, một nguyên tử halogen độc lập với một nguyên tử halogen khác. Nguyên tử halogen nêu trên tốt hơn là F. Nhóm C_1-C_6-haloalkyl đã nêu là, ví dụ, $–CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ hoặc $–CH_2CF_3$.

Thuật ngữ "C_1-C_4-hydroxyalkyl" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một trong đó thuật ngữ "C_1-C_4-alkyl" được xác định trên đây, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy, *ví dụ* nhóm hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 1,2-dihydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 3-hydroxy-2-metyl-propyl, 2-hydroxy-2-metyl-propyl, 1-hydroxy-2-metyl-propyl.

Thuật ngữ "C_1-C_6-alkoxy" được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một có công thức –O-alkyl, trong đó thuật ngữ "alkyl" được xác định trên đây, *ví dụ* nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, pentoxy, iso-pentoxy, hoặc nhóm n-hexoxy, hoặc chất đồng phân của chúng. Tốt hơn là, nhóm "C_1-C_6-alkoxy" đã nêu có thể chứa 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, ("C_1-C_5-alkoxy"), tốt hơn là 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4-alkoxy").

Thuật ngữ "C_1-C_6-haloalkoxy" được hiểu có nghĩa là nhóm C_1-C_6-alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống nhau hay khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Cụ thể là, nguyên tử halogen nêu trên là F. Ví dụ, nhóm C_1-C_6-haloalkoxy nêu trên là $–OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, hoặc $-OCH_2CF_3$.

Thuật ngữ "C_2-C_6-alkenyl" cần được hiểu có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một, nhóm này có chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, và có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, hoặc 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4-alkenyl"), cụ thể là 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_2-C_3-alkenyl"), có thể hiểu rằng, ở trường hợp trong đó nhóm alkenyl nêu trên chứa nhiều hơn một liên kết đôi, thì các liên

kết đôi này có thể được tách riêng hoặc liên hợp với nhau. Nhóm alkenyl này là, ví dụ, nhóm vinyl, alyl, (E)-2-metylvinyl, (Z)-2-metylvinyl, homoalyl, (E)-but-2-enyl, (Z)-but-2-enyl, (E)-but-1-enyl, (Z)-but-1-enyl, pent-4-enyl, (E)-pent-3-enyl, (Z)-pent-3-enyl, (E)-pent-2-enyl, (Z)-pent-2-enyl, (E)-pent-1-enyl, (Z)-pent-1-enyl, hex-5-enyl, (E)-hex-4-enyl, (Z)-hex-4-enyl, (E)-hex-3-enyl, (Z)-hex-3-enyl, (E)-hex-2-enyl, (Z)-hex-2-enyl, (E)-hex-1-enyl, (Z)-hex-1-enyl, isopropenyl, 2-metylprop-2-enyl, 1-metylprop-2-enyl, 2-metylprop-1-enyl, (E)-1-metylprop-1-enyl, (Z)-1-metylprop-1-enyl, 3-metylbut-3-enyl, 2-metylbut-3-enyl, 1-metylbut-3-enyl, 3-metylbut-2-enyl, (E)-2-metylbut-2-enyl, (Z)-2-metylbut-2-enyl, (E)-1-metylbut-2-enyl, (Z)-1-metylbut-2-enyl, (E)-3-metylbut-1-enyl, (Z)-3-metylbut-1-enyl, (E)-2-metylbut-1-enyl, (Z)-2-metylbut-1-enyl, (E)-1-metylbut-1-enyl, (Z)-1-metylbut-1-enyl, 1,1-dimetylprop-2-enyl, 1-etylprop-1-enyl, 1-propylvinyl, 1-isopropylvinyl, 4-metylpent-4-enyl, 3-metylpent-4-enyl, 2-metylpent-4-enyl, 1-metylpent-4-enyl, 4-metylpent-3-enyl, (E)-3-metylpent-3-enyl, (Z)-3-metylpent-3-enyl, (E)-2-metylpent-3-enyl, (Z)-2-metylpent-3-enyl, (E)-1-metylpent-3-enyl, (Z)-1-metylpent-3-enyl, (E)-4-metylpent-2-enyl, (Z)-4-metylpent-2-enyl, (E)-3-metylpent-2-enyl, (Z)-3-metylpent-2-enyl, (E)-2-metylpent-2-enyl, (Z)-2-metylpent-2-enyl, (E)-1-metylpent-2-enyl, (Z)-1-metylpent-2-enyl, (E)-4-metylpent-1-enyl, (Z)-4-metylpent-1-enyl, (E)-3-metylpent-1-enyl, (Z)-3-metylpent-1-enyl, (E)-2-metylpent-1-enyl, (Z)-2-metylpent-1-enyl, (E)-1-metylpent-1-enyl, (Z)-1-metylpent-1-enyl, 3-etylbut-3-enyl, 2-etylbut-3-enyl, 1-etylbut-3-enyl, (E)-3-etylbut-2-enyl, (Z)-3-etylbut-2-enyl, (E)-2-etylbut-2-enyl, (Z)-2-etylbut-2-enyl, (E)-1-etylbut-2-enyl, (Z)-1-etylbut-2-enyl, (E)-3-etylbut-1-enyl, (Z)-3-etylbut-1-enyl, 2-etylbut-1-enyl, (E)-1-etylbut-1-enyl, (Z)-1-etylbut-1-enyl, 2-propylprop-2-enyl, 1-propylprop-2-enyl, 2-isopropylprop-2-enyl, 1-isopropylprop-2-enyl, (E)-2-propylprop-1-enyl, (Z)-2-propylprop-1-enyl, (E)-1-propylprop-1-enyl, (Z)-1-propylprop-1-enyl, (E)-2-isopropylprop-1-enyl, (Z)-2-isopropylprop-1-enyl, (E)-1-isopropylprop-1-enyl, (Z)-1-isopropylprop-1-enyl, (E)-3,3-dimetylprop-1-enyl, (Z)-3,3-dimetylprop-1-enyl, 1-(1,1-dimetyletyl)ethenyl, buta-1,3-dienyl, penta-1,4-dienyl, hexa-1,5-dienyl, hoặc nhóm metylhexadienyl. Nhóm này tốt hơn là vinyl hoặc alyl.

Thuật ngữ "C_3-C_{10}-xycloalkyl" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử cacbon ("C_3-C_{10}-

xycloalkyl"). Nhóm C_3-C_{10}-xycloalkyl này là, ví dụ, vòng hydrocacbon một vòng, ví dụ vòng xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl hoặc xyclodexyl, hoặc vòng hydrocacbon hai vòng, ví dụ vòng perhydropentalenylen hoặc decalin. Tốt hơn vòng này chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_3-C_6-xycloalkyl"), tốt hơn là xyclopropyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, trong đó R^a là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; nhóm heteroxycloalkyl nêu trên có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ, nếu có mặt.

Tốt hơn là, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh này có thể chứa 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh"), tốt hơn nữa heteroxycloalkyl này có thể chứa 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều trong số các nhóm chứa nguyên tử khác loại nêu trên ("heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh").

Tốt hơn, nếu heteroxycloalkyl nêu trên có thể là vòng 4 cạnh, như azetidinyl, oxetanyl, hoặc vòng 5 cạnh, như tetrahydrofuranyl, dioxolinyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrolinyl, hoặc vòng 6 cạnh, như tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, hoặc trithianyl, hoặc vòng 7 cạnh, ví dụ như vòng diazepanyl, nhưng không chỉ giới hạn ở các vòng này. Tùy ý, heteroxycloalkyl này có thể được ngưng tụ benzo. Tốt hơn là, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl hoặc piperazinyl.

Heteroxycloalkyl này có thể là hai vòng, ví dụ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, vòng 5,5 cạnh, ví dụ vòng hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl hoặc vòng hai vòng 5,6 cạnh, ví dụ vòng hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl.

Như đã nêu ở trên, vòng chứa nguyên tử nitơ đã nêu có thể không no một phần, *nghĩa là* nó có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, vòng 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 4,5-dihydrooxazolyl, hoặc

4H-[1,4]thiazinyl, ví dụ, hoặc, nó có thể được ngưng tụ benzo, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, vòng dihydroisoquinolinyl, ví dụ.

Thuật ngữ "heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh" có công thức –O-heteroxycloalkyl, trong đó thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được xác định trên đây, được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, trong đó R^a là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl và được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy, *chẳng hạn* pyrolidinoxy, tetrahydrofuranoxy hoặc tetrahydropyranoxy.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh" được hiểu có nghĩa là vòng hydrocacbon không no, hóa trị một, một hoặc hai vòng chứa 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 nguyên tử cacbon, và một hoặc nhiều nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NRa, trong đó R^a là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_1-C_6-alkyl hoặc C_1-C_6-haloalkyl; nhóm heteroxycloalkyl nêu trên có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ, nếu có mặt. Ví dụ về heteroxycloalkenyl đã nêu có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, *chẳng hạn* nhóm 4H-pyranyl, 2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 3H-diazirinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, [1,3]dioxolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrothiophenyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 4,5-dihydrooxazolyl, 4H-[1,4]thiazinyl hoặc 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl hoặc nó có thể được ngưng tụ benzo.

Thuật ngữ "heteroaryl" được hiểu có nghĩa là hệ vòng thơm hóa trị một, một, hai hoặc ba vòng, có 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử vòng (nhóm "heteroaryl có 5 đến 14 cạnh"), 5 hoặc 6 hoặc 9 hoặc 10 nguyên tử vòng (nhóm "heteroaryl có 5 đến 10 cạnh") hoặc tốt hơn là 5 hoặc 6 nguyên tử vòng (nhóm "heteroaryl có 5 đến 6 cạnh"), và hệ vòng này chứa ít nhất một nguyên tử khác loại có thể giống hoặc khác nhau, nguyên tử khác loại này là, ví dụ như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và ngoài ra, trong mỗi trường hợp, có thể được ngưng tụ kiểu benzo. Heteroaryl tốt hơn được lựa chọn từ thienyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl,

isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia-4H-pyrazolyl v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng, ví dụ như, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, v.v.; hoặc pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng, ví dụ như, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, v.v.; hoặc azoxinyl, indolizinyl, purinyl, v.v., và các dẫn xuất benzo của chúng; hoặc xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthpyridinyl, pteridinyl, cacbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xantenyl, oxepinyl, hoặc 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl v.v.

Nói chung và trừ khi được nêu rõ theo cách khác, các gốc heteroaryl hoặc heteroarylen bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể của chúng, ví dụ chất đồng phân vị trí của chúng. Do đó, đối với một số ví dụ minh họa không giới hạn, thuật ngữ pyridinyl hoặc pyridinylen bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-2-ylen, pyridin-3-yl, pyridin-3-ylen, pyridin-4-yl và pyridin-4-ylen; hoặc thuật ngữ thienyl hoặc thienylen bao gồm thien-2-yl, thien-2-ylen, thien-3-yl và thien-3-ylen.

Thuật ngữ "C_1-C_6", như được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_1-C_6-alkyl", "C_1-C_6-haloalkyl", "C_1-C_6-alkoxy", hoặc "C_1-C_6-haloalkoxy" cần được hiểu có nghĩa là nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong khoảng từ 1 đến 6, tức là, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Có thể hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_1-C_6" nêu trên cần được diễn giải theo phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, ví dụ C_1-C_6, C_2-C_5, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5; tốt hơn là C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; tốt hơn nữa, nếu C_1-C_4; trong trường hợp "C_1-C_6-haloalkyl" hoặc "C_1-C_6-haloalkoxy" thậm chí tốt hơn nữa là C_1-C_2.

Thuật ngữ "C_2-C_6", như được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_2-C_6-alkenyl", "C_2-C_6-alkynyl" cần được hiểu có nghĩa là nhóm alkenyl hoặc alkynyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong khoảng từ 2 đến 6, tức là, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_2-C_6" cần được diễn giải là phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, ví dụ, C_2-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5; tốt hơn là C_2-C_3.

Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_3-C_6", như được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này, ví dụ, trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_3-C_6-xycloalkyl" cần được hiểu có nghĩa là nhóm xycloalkyl có số lượng nguyên tử cacbon hữu hạn nằm trong khoảng từ 3 đến 6, tức là, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Cần được hiểu thêm rằng, thuật ngữ "C_3-C_6" cần được diễn giải là phạm vi phụ bất kỳ bao gồm trong đó, ví dụ, C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_5-C_6; cụ thể là C_3-C_6.

Hơn nữa, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "C_2-C_4", như được sử dụng trong toàn bản mô tả, ví dụ trong ngữ cảnh định nghĩa về "C_2-C_4–alkenyl" được hiểu có nghĩa là nhóm alkenyl có số nguyên tử cacbon hữu hạn là 2 đến 4, *tức là* 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon. Cần hiểu thêm rằng thuật ngữ "C_2-C_4" này là được hiểu như là khoảng phụ bất kỳ nằm trong đó, *ví dụ,* C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_4.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là, một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử xác định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử xác định trong các tình huống hiện tại không được vượt quá, và sự thế dẫn tới hợp chất ổn định. Sự kết hợp của các phần tử thế và/hoặc các biến thể chỉ có thể được cho phép nếu như sự kết hợp này dẫn tới hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "được thế tùy ý" có nghĩa là sự thế tùy ý bằng các nhóm, gốc hoặc phần cụ thể.

Phần tử thế hệ nhân có nghĩa là phần tử thay thế được gắn vào hệ nhân thơm hoặc không thơm, ví dụ, thay thế hydro sẵn có ở hệ nhân này.

Theo sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "một hoặc nhiều", ví dụ trong định nghĩa về các phần tử thế của hợp chất có công thức chung theo sáng chế, được hiểu có nghĩa là "một, hai, ba, bốn hoặc năm, cụ thể là một, hai, ba hoặc bốn, tốt hơn nữa một, hai hoặc ba, thậm chí cụ thể hơn nữa là một hoặc hai".

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất theo sáng chế. Một biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được xác định là một biến thể, trong đó ít nhất một nguyên tử được thế chỗ bằng một nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thông thường hoặc

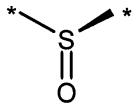
chủ yếu được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, brom và iot, lần lượt như ^{2}H (đơtêri), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I và ^{131}I. Một số biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các biến thể trong đó một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C được đưa vào, là hữu dụng trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Các chất đồng vị triti hóa và cacbon-14, tức là, ^{14}C, là đặc biệt được ưu tiên nhờ bởi sự điều chế dễ dàng và khả năng dễ phát hiện của chúng. Ngoài ra, sự thế bởi các nguyên tử đồng vị như đơtêri có thể đạt được một số lợi ích trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo gia tăng hoặc các yêu cầu về liều lượng giảm và do đó, có thể được ưu tiên trong một số tình huống. Các biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế thông thường có thể được điều chế bằng các phương thức thông thường đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến như bằng các phương pháp minh họa hoặc bằng các phương pháp điều chế được mô tả trong phần ví dụ dưới đây nhờ sử dụng các biến thể đồng vị thích hợp của các tác nhân phản ứng thích hợp.

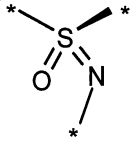
Trường hợp dạng số nhiều của thuật ngữ các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và tương tự, được sử dụng ở đây, các thuật ngữ số nhiều này cũng có nghĩa là hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc tương tự.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" hoặc "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách tới mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng và phối chế thành dược phẩm hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các phần tử thế khác nhau mong muốn. Các nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng cấu hình (R) hoặc (S), tạo ra các hỗn hợp triệt quang trong trường hợp có một tâm không đối xứng và hỗn hợp không đối quang trong trường hợp có nhiều tâm không đối xứng. Trong những trường hợp nhất định, tính không đối xứng cũng có thể hiện diện do sự quay hạn chế xung quanh một liên kết xác định, ví dụ, liên kết trung tâm nối hai vòng thơm được thế của các hợp chất xác định.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa các nguyên tử lưu huỳnh mà các nguyên tử này là không đối xứng, như nhóm sulphoxit hoặc sulphoximin không đối xứng, trong cấu trúc:





, ví dụ,

trong đó * dùng để chỉ các nguyên tử mà phần còn lại của phân tử có thể được liên kết với chúng.

Các phần tử thế trên vòng cũng có thể tồn tại ở dạng cis hoặc trans. Sáng chế dự định tất cả các cấu hình như vậy (bao gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang), được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp triệt quang hoặc không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

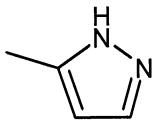
Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp triệt quang theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính quang hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang đồng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartric, diaxetyltartric, ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit có tính hoạt quang được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng (*ví dụ*, cột HPLC không đối xứng), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối

ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC không đối xứng thích hợp được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ trong số nhiều loại cột khác, tất cả đều có thể được lựa chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu dụng. Tương tự, hợp chất hoạt quang theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp không đối xứng nhờ sử dụng các nguyên liệu khởi đầu có tính hoạt quang.

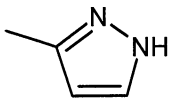
Để hạn chế các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ các chất đồng phân R- hoặc S-, hoặc các chất đồng phân E- hoặc Z-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo sáng chế có thể đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký không đối xứng.

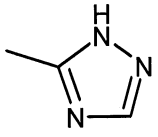
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến. Ví dụ, hợp chất bất kỳ theo sáng chế mà chứa phần pyrazol làm nhóm heteroaryl, ví dụ có thể tồn tại ở dạng chất hỗ biến 1H hoặc chất hỗ biến 2H, hoặc thậm chí ở dạng hỗn hợp với lượng bất kỳ của hai chất hỗ biến, hoặc phần triazol, ví dụ có thể tồn tại ở dạng chất hỗ biến 1H, chất hỗ biến 2H, hoặc chất hỗ biến 4H, hoặc thậm chí ở dạng hỗn hợp với lượng bất kỳ của các chất hỗ biến 1H, 2H và 4H nêu trên, cụ thể là:



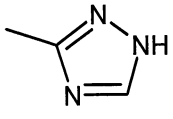
Chất hỗ biến 1H



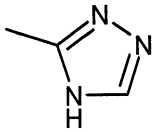
Chất hỗ biến 2H



Chất hỗ biến 1H



Chất hỗ biến 2H



Chất hỗ biến 4H

Sáng chế bao gồm tất cả các chất hỗ biến có thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất hỗ biến đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất hỗ biến này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định trong đó, ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit có thể này.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng hữu dụng của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, như các chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất, muối, đặc biệt là muối dược dụng và các chất đồng kết tủa.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat hoặc solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ làm yếu tố cấu trúc mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, cụ thể là nước, có thể tồn tại theo tỷ lệ hợp thức hoặc không hợp thức. Trong trường hợp solvat hợp thức, ví dụ hydrat, lần lượt các dạng hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *v.v.*, solvat hoặc hydrat là có thể. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng kiềm tự do hoặc axit tự do hoặc ở dạng ion lưỡng tính hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối như vậy có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, tốt hơn là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng bất kỳ, được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược phẩm.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ tương đối không độc tính của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem trong tài liệu S. M. Berge, *et al*. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, bisulfuric, phosphoric hoặc axit nitric, ví dụ, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic,

butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyetansulfonat, itaconic, sulfamic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartaric, stearic, lactic, oxalic, malonic, suxinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hemisulfuric hoặc axit thioxyanic.

Ngoài ra, muối dược dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế mà có tính axit đầy đủ, là muối của kim loại kiềm, ví dụ muối natri hoặc muối kali, muối của kim loại kiềm thổ, ví dụ muối canxi hoặc muối magie, muối amoni hoặc muối với kiềm hữu cơ mà nó tạo ra cation chấp nhận được về mặt sinh lý, ví dụ muối với N-metyl-glucamin, dimetyl-glucamin, etyl-glucamin, lysin, dixyclohexylamin, 1,6-hexadiamin, etanolamin, glucosamin, sarcosin, serinol, tris-hydroxy-metyl-aminometan, aminopropandiol, kiềm sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Tương tự, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được chuyển thành bậc bốn bằng các chất như alkyl halogenua bậc thấp như metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat như dimetyl, dietyl, và dibutyl sulfat và diamyl sulfat; các halogenua mạch dài như dexyl, lauryl, myristyl và strearyl clorua, bromua và iodua; các aralkyl halogenua như benzyl và phenetyl bromua và các chất khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng tinh thể hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

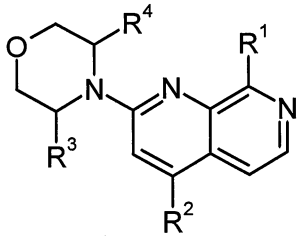
Khi các gốc trong hợp chất theo sáng chế được thế, các gốc này có thể được thế một hoặc nhiều lần, trừ khi có quy định khác. Trong ngữ cảnh của sáng chế, tất cả các gốc mà xuất hiện nhiều hơn một lần được xác định một cách độc lập với nhau. Việc thế bởi một, hai hoặc ba phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau là được ưu tiên.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “việc điều trị" hoặc "điều trị" bao gồm việc ức chế, làm chậm, kìm hãm, làm thuyên giảm, làm suy giảm, hạn chế, làm giảm, kiềm chế, đẩy lùi hoặc chữa lành bệnh (thuật ngữ “bệnh” bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tình trạng bệnh lý, rối loạn, tổn thương hoặc vấn đề về sức khỏe), hoặc sự phát triển, tiến trình hoặc sự tiến triển của các tình trạng như vậy và/hoặc các triệu chứng của các tình trạng này. Ở đây, thuật ngữ "trị liệu" được hiểu là đồng nghĩa với thuật ngữ “điều trị".

Thuật ngữ “phòng ngừa”, “dự phòng” hoặc “ngăn ngừa” được sử dụng đồng nghĩa trong ngữ cảnh theo sáng chế và dùng để chỉ sự tránh khỏi hoặc giảm thiểu nguy cơ bị mắc phải, trải qua, chịu hoặc bị mắc bệnh hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của các tình trạng này và/hoặc triệu chứng của các tình trạng này.

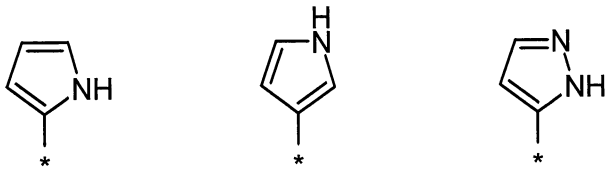
Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh có thể là một phần hoặc hoàn toàn.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I)



(I) trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$,

$-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

$-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc $-(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh,

C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh, phenyl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$,

$-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ hoặc thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi nhóm heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydrogen hoặc C_1-C_6-alkyl; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin vòng này có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -(CO)OR^7 hoặc -(CO)NR^7R^8;
hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên*, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, flo, clo, CN, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 6 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -(CO)NR^7R^8, -(SO_2)R^9, -SR^9, -

$((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 6 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alkyl, heteroxycloalkyl có 5 cạnh, phenyl, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ hoặc thế bằng nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^9 là C_1-C_4-alkyl;

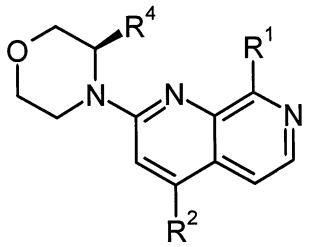
R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm $-N=(SO)R^9R^{10}$, là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, $-(CO)OR^7$;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib)

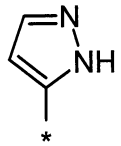


(Ib) ,

trong đó R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} và R^{13} là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) *nêu trên* hoặc *dưới đây*.

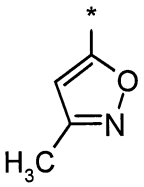
Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

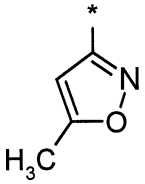
R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, flo, clo, CN, metyl, C_1-C_4-alkoxy, C_2-C_3-alkenyl, xyclopropyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, $-(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, trong đó mỗi metyl, C_1-C_4-alkoxy, C_2-C_3-alkenyl, xyclopropyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyridinyl hoặc thiazolyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, OH, $-NR^7R^8$, metyl, heteroxycloalkyl có 5-cạnh, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, hoặc được thế bằng nhóm được chọn từ:





,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng metyl;

R^4 là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^9 là C_1-C_4-alkyl;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

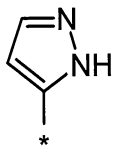
R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh;

R^{11} là hydro, metyl, -(CO)OR^7;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

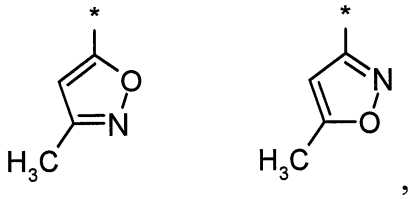
R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, flo, clo, CN, metyl, xyclopropyl, C_2-C_3-alkenyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, phenyl, -NR^7R^8, -N=(SO)R^9R^{10}, -((SO)=NR^{11})R^{10}, -(SO_2)R^9, -SR^9,

trong đó mỗi metyl, C_2-C_3-alkenyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, OH, -NR^7R^8, C_1-C_4-alkyl, xyclopropyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-hydroxyalkyl, benzyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, -NR^8(CO)OR^7, -(SO_2)R^9, -((SO)=NR^{11})R^{10}, -(PO)(OR^7)$_2$ hoặc được thế bằng nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, xyclopropyl hoặc tùy ý phenyl được halogen hóa;

R^9 là C_1-C_4-alkyl;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

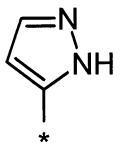
R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh;

R^{11} là hydro, metyl, -(CO)OR^7;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là CN, C_1-C_4-alkoxy, -(SO_2)R^9, -SR^9, xyclopropyl, -NR^7R^8, -N=(SO)R^9R^{10}, phenyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh,

heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, trong đó mỗi C_1-C_4-alkoxy, phenyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alkyl, xyclopropyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-hydroxyalkyl, benzyl, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, xyclopropyl hoặc tùy ý phenyl được halogen hóa;

R^9 là C_1-C_4-alkyl;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

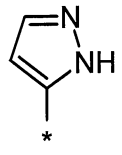
R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm $-N=(SO)R^9R^{10}$, là nhóm heteroxycloalkyl có 6 cạnh;

R^{11} là hydro;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là CN, metoxy, etoxy, propoxy, butyloxy, isopropoxy, metylsulfanyl, xyclopropyl, $-NR^7R^8$, (4-oxido-1,4λ^4-oxathian-4-yliden)amino, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, 1,2-oxazolyl, imidazolyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-thiopyranyl, piperidinyl, piperazinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, metansulphonyl, trong đó mỗi

etoxy, propoxy, butyloxy, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, 1,2-oxazolyl, imidazolyl, piperidinyl hoặc piperazinyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, -NR^7R^8, metyl, etyl, 2,2,-dimetyletyl, xyclopropyl, triflometyl, metoxy, hydroxymetyl, benzyl, piperazinyl, -$NR^8(CO)OR^7$, metansulphonyl, -$((SO)=NR^{11})R^{10}$;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, metyl, 2,2-dimetyletyl, 2,2-dimetylpropyl, xyclopropyl hoặc flophenyl;

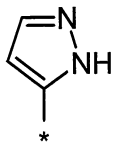
R^{10} là metyl;

R^{11} là hydro;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, -NR^7R^8, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$, -$(SO_2)R^9$, -$(SO)R^9$, -SR^9, -$(SO_2)NR^7R^8$, -$NR^7(SO_2)R^9$, -$((SO)=NR^{11})R^{10}$, -$N=(SO)R^9R^{10}$, -$SiR^{10}R^{11}R^{12}$, –$(PO)(OR^7)_2$, –$(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc –$(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh,

phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, -NR^7R^8, C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$, -$NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, -$NR^8(CO)$ NR^7R^8, -$(SO_2)R^9$, -$(SO)R^9$, -SR^9, -$(SO_2)NR^7R^8$, -$NR^7(SO_2)R^9$, -$((SO)=NR^{11})R^{10}$, -$N=(SO)R^9R^{10}$, -$(PO)(OR^7)_2$, –$(PO)(OR^7)R^{10}$, –$(PO)(R^{10})_2$ hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi nhóm heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -$N=(SO)R^9R^{10}$, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$ hoặc CN;

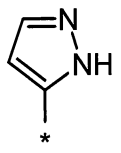
R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -$(CO)OR^7$ hoặc -$(CO)NR^7R^8$.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib),

trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydrogen, halogen, -NR^7R^8, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heterocycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$, -$(SO_2)R^9$, -$(SO)R^9$, -SR^9, -$(SO_2)NR^7R^8$, -$NR^7(SO_2)R^9$, -$((SO)=NR^{11})R^{10}$, -$N=(SO)R^9R^{10}$, trimetylsily, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylphenylsilyl, isopropyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, –$(PO)(OR^7)_2$, –$(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc –$(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, -NR^7R^8, C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$, -$NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, -$NR^8(CO)$ NR^7R^8, -$(SO_2)R^9$, -$(SO)R^9$, -SR^9, -$(SO_2)NR^7R^8$, -$NR^7(SO_2)R^9$, -$((SO)=NR^{11})R^{10}$, -$N=(SO)R^9R^{10}$, -$(PO)(OR^7)_2$, –$(PO)(OR^7)R^{10}$, –$(PO)(R^{10})_2$ hoặc thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl

này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin mạch vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin mạch vòng có 4, 5, 6 hoặc 7-cạnh này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

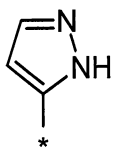
R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -(CO)OR^7 hoặc -(CO)NR^7R^8.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên vào phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, -NR^7R^8, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10

cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, -(CO)NR^7R^8, -$(SO_2)R^9$, -(SO)R^9, -SR^9, -N=(SO)R^9R^{10}, –(PO)$(OR^7)_2$, –(PO)$(OR^7)R^{10}$, –(PO)$(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng

halogen, OH, amino, -NR^7R^8, C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_2-haloalkyl, C_1-C_3-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8, -NR^7(CO)R^{10}, -NR^8(CO)OR^7, -$(SO_2)R^9$, -SR^9, -$NR^7(SO_2)R^9$, -((SO)=NR^{11})R^{10}, -(PO)$(OR^7)_2$, –(PO)$(OR^7)R^{10}$, hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng metyl;

R^4 là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

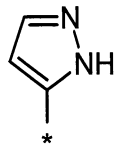
R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

R^{13} là halogen, OH hoặc C_1-C_6-alkoxy.

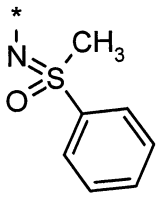
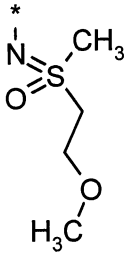
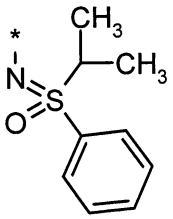
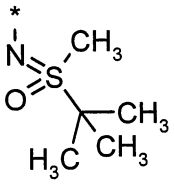
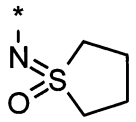
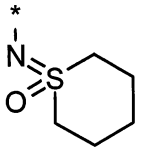
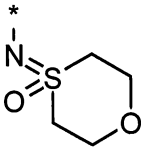
Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

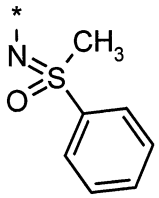
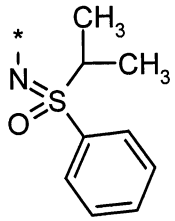
R^2 là hydro, clo, -amino, propylamino, dimetylamino, metyl(propyl)amino, metyl(2-metylpropyl)amino, 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)amino, CN, metyl, etyl, propan-2-yl, 3-metylbutan-2-yl, pentan-3-yl, hexan-2-yl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, propan-2-yloxy, (2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy, propenyl, xyclopropyl, cyclohexyl, azetidinyl, pyrolidinyl, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azepanyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl, 1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl, 1,3,3-trimetyl-6-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl, (3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl, (1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl, 1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl, indolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl, $-(CO)NH_2$, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propan-2-ylsulfonyl, phenylsulfonyl, metylsulfinyl, etylsulfinyl, propan-2-ylsulfinyl, phenylsulfinyl, metylsulfanyl, etylsulfanyl, propan-2-ylsulfanyl, phenylsulfanyl, -N=(SO)dimetyl, -N=(SO)dietyl,


,

,

,

,

,

,

,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử,

–(PO)(O-metyl)$_2$, ———(PO)(O-etyl)metyl, –(PO)(O-2-metylpropyl)metyl, –(PO)(O-etyl)2-metylpropyl, –(PO)dimetyl, –(PO)dietyl,

trong đó mỗi nhóm metyl, etyl, propan-2-yl, 3-metylbutan-2-yl, pentan-3-yl, hexan-2-yl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, metoxy, etoxy, propoxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, butoxy, xyclopropyl, cyclohexyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 3-oxo-piperazin-1-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, indolyl,

hoặc

tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, brom, OH, amino, -NH-xyclopropyl, dimetylamino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, 2-metylpropyl, *tert*-butyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-metyl-2-hydroxypropan-1-yl, 2-hydroxypropan-2-yl, benzyl, floetyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, metoxymetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl, -(CO)O-metyl, (CO)O-*tert*-butyl, -(CO)NH_2,

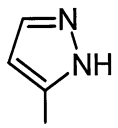
-(CO)NH-metyl, -(CO)NH-*tert*-butyl, -(CO)dimetylamino, -(CO)piperidin-1-yl, -(CO)NH-xyclopropyl, -NH(CO)metyl, -NH(CO)O-*tert*-butyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propan-2-ylsulfonyl, phenylsulfonyl, metylsulfanyl, $-(SO_2)NR^7R^8$, $NH(SO_2)$metyl,-((SO)=NH)metyl, -((SO)=NH)etyl, -((SO)=NH)propan-2-yl, -((SO)=N-metyl)metyl, -((SO)=N-(CO)O-etyl)metyl, -((SO)=N-(CN))metyl, -((SO)=N-(CO)NH-etyl)metyl, –(PO)(O-metyl)$_2$,–(PO)(OH)(O-metyl) hoặc được thế bằng furanyl hoặc pyrazolyl,

trong đó mỗi 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng metyl;

R^4 là hydro hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)amino, 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, piperazinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, piperidinyl, piperazinyl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế, một hoặc hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng

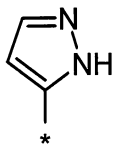
flo, clo, OH, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, hydroxymetyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, -

(CO)O-metyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl;

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib), trong đó

R^1 là:



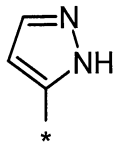
, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, 5,6-dihydroimidazo-[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyridinyl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl, trong đó mỗi piperidinyl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng flo, amino, metyl, etyl, propan-2-yl, hydroxymetyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl;

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)amino, 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-imidazol-5-yl,

1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

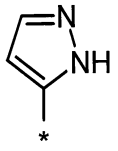
trong đó mỗi 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-imidazol-5-yl, , 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, OH, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, hydoxymetyl, benzyl, 2-floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, -(CO)O-metyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl;

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidin-4-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi piperidin-4-yl, phenyl,pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-3-yl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

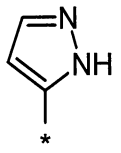
flo, OH, amino, metyl, etyl, propan-2-yl, hydoxymetyl, 2-floetyl, metoxy, xyclopropyl, etylsulfonyl, metylsulfanyl ,-((SO)=NH)metyl,

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib), trong

đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl, pyrazolyl, thiophenyl hoặc pyridinyl,

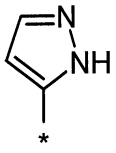
trong đó mỗi phenyl, pyrazolyl, thiophenyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl,

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl hoặc pyridin-3-yl, pyridin-4-yl,

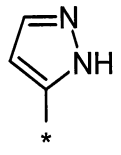
trong đó mỗi phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl,tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl,

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib), trong đó

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

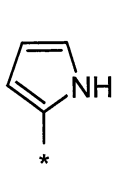
R^2 là phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl hoặc pyridin-3-yl,

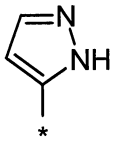
trong đó mỗi phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl hoặc pyridin-3-yl,tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl,

R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ

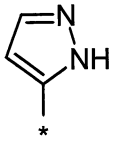




,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử.

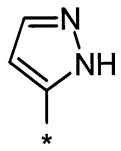
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^1 là nhóm được chọn từ



,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^1 là

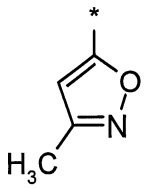


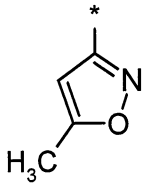
,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là hydro, flo, clo, CN, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 6 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, -(CO)NR^7R^8, -(SO_2)R^9, -SR^9, -((SO)=NR^{11})R^{10}, -N=(SO)R^9R^{10},

trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 6 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyridinyl hoặc thiazolyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, OH, -NR^7R^8, C_1-C_4-alkyl,heteroxycloalkyl có 5 cạnh, phenyl, -NR^8(CO)OR^7, -(SO_2)R^9, -((SO)=NR^{11})R^{10}, -(PO)(OR^7)$_2$ hoặc nhóm được chọn từ:





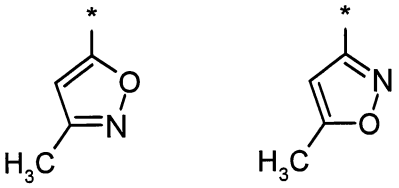
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là hydro, flo, clo, CN, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 6 cạnh, C_2-C_3-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, -(CO)NR^7R^8, -

$(SO_2)R^9$, $-SR^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$,

trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 6 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyridinyl hoặc thiazolyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_4-alkyl,heteroxycloalkyl có 5 cạnh, phenyl, $-NR^8(CO)OR^7$, $-(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$ hoặc nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là hydro, halogen, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc $-(PO)(R^{10})_2$,

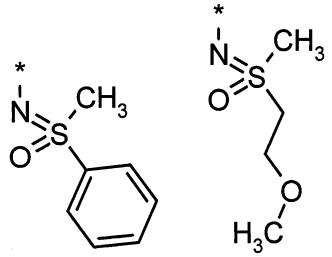
trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc phenyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

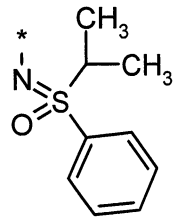
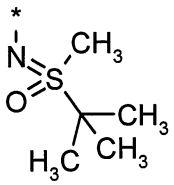
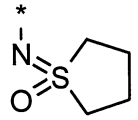
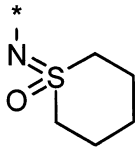
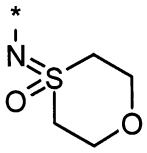
trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là CN, metoxy, etoxy, propoxy, butyloxy, isopropoxy, metylsulfanyl, xyclopropyl, $-NR^7R^8$, (4-oxido-1,4λ^4-oxathian-4-yliden)amino, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, 1,2-oxazolyl, imidazolyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 3,6-dihydro-2H-thiopyranyl, piperidinyl, piperazinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, metansulphonyl, -((SO)=NR^{11})R^{10}, trong đó mỗi etoxy, propoxy, butyloxy, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, pyrolyl, thienyl, pyrazolyl, 1,2-oxazolyl, imidazolyl, piperidinyl hoặc piperazinyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, $-NR^7R^8$, metyl, etyl, 2,2,-dimetyletyl, xyclopropyl, triflometyl, metoxy, hydroxymetyl, benzyl, piperazinyl, -NR^8(CO)OR^7, metansulphonyl, S-metylsulfonimidoyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là hydro, clo, amino, propylamino, dimetylamino, metyl(propyl)amino, metyl(2-metylpropyl)amino, 2,2-dimetylpropyl(metyl)-amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)amino, CN, metyl, etyl, propan-2-yl, 3-metylbutan-2-yl, pentan-3-yl, hexan-2-yl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, propan-2-yloxy, (2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy, propenyl, xyclopropyl, cyclohexyl, azetidinyl,—pyrolidinyl, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azepanyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl, 1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl, 1,3,3-trimetyl-6-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl, (3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl, (1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl, 1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl,

3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl, indolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl, -(CO)NH_2, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propan-2-ylsulfonyl, phenylsulfonyl, metylsulfinyl, etylsulfinyl, propan-2-ylsulfinyl, phenylsulfinyl, metylsulfanyl, etylsulfanyl, propan-2-ylsulfanyl, phenylsulfanyl, -N=(SO)dimetyl, -N=(SO)dietyl,

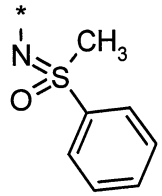
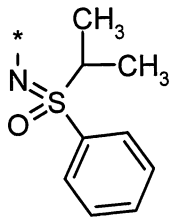

,

,

,

,

,

,

,

trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử,

–(PO)(O-metyl)$_2$, –(PO)(O-etyl)metyl, –(PO)(O-2-metylpropyl)metyl, –(PO)(O-etyl)2-metylpropyl, –(PO)dimetyl, –(PO)dietyl,

trong đó mỗi metyl, etyl, propan-2-yl, 3-metylbutan-2-yl, pentan-3-yl, hexan-2-yl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, metoxy, etoxy, propoxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, butoxy, xyclopropyl, cyclohexyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 3-oxo-piperazin-1-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, indolyl,


hoặc


tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, bromo, OH, amino, -NH-xyclopropyl, dimetylamino, metyl,

etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, 2-metylpropyl, *tert*-butyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-metyl-2-hydroxypropan-1-yl, 2-hydroxypropan-2-yl, benzyl, floetyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, metoxymetyl, xyclopropyl, xyclobutyl , tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl, -(CO)O-metyl, (CO)O-*tert*-butyl, -(CO)NH_2, -(CO)NH-metyl, -(CO)NH-*tert*-butyl, -(CO)dimetylamino, -(CO)piperidin-1-yl, -(CO)NH-xyclopropyl, -NH(CO)metyl, -NH(CO)O-*tert*-butyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propan-2-ylsulfonyl, phenylsulfonyl, metylsulfanyl, -(SO_2)NR^7R^8, NH(SO_2)metyl,-((SO)=NH)metyl, -((SO)=NH)etyl, -((SO)=NH)propan-2-yl, -((SO)=N-metyl)metyl, -((SO)=N-(CO)O-etyl)metyl, -((SO)=N-(CN))metyl, -((SO)=N-(CO)NH-etyl)metyl, –(PO)(O-metyl)$_2$,–(PO)(OH)(O-metyl) hoặc được thế bằng furanyl, pyrazolyl,

trong đó mỗi 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)amino, 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, piperazinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, piperidinyl, piperazinyl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, tùy ý được thế, một hoặc hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, OH, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, hydroxymetyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, -(CO)O-metyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi piperidinyl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyridinyl, tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, amino, metyl, etyl, propan-2-yl, hydroxymetyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)amino, 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, OH, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, hydoxymetyl, benzyl, 2-floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, -(CO)O-metyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidin-4-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl, trong đó mỗi piperidin-4-yl, phenyl,pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl hoặc pyridin-3-yl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập

với nhau, bằng

flo, OH, amino, metyl, etyl, propan-2-yl, hydoxymetyl, 2-floetyl, metoxy, xyclopropyl, etylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, metyl, etyl, 2,2,-dimetyletyl, xyclopropyl, triflometyl, metoxy, benzyl hoặc metansulphonyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là phenyl, pyrazolyl, thiophenyl hoặc pyridinyl,

trong đó mỗi phenyl, pyrazolyl, thiophenyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl,

trong đó mỗi phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó

R^2 là phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl hoặc pyridin-3-yl,

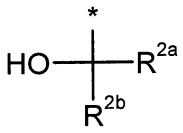
trong đó mỗi phenyl, 1H-pyrazol-4-yl, 1H-pyrazol-5-yl hoặc pyridin-3-yl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là heteroaryl có 5 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng clo, metyl, etyl, 2,2,-dimetyletyl, xyclopropyl, triflometyl, benzyl, metansulphonyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là pyridinyl, thiazolyl, pyrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, trong đó mỗi pyridinyl, thiazolyl, pyrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng flo, clo, metyl, etyl, 2,2,-dimetyletyl, xyclopropyl, triflometyl, metoxy, benzyl, metansulphonyl.

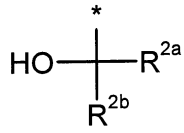
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

trong đó R^{2a} là C_1-C_4-alkyl và R^{2b} là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 6-cạnh, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế, độc lập với nhau, một hoặc nhiều lần, bằng flo, hoặc R^{2a} và R^{2b} cùng nhau là nhóm C_3-C_6-xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 6-cạnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là nhóm



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

trong đó R^{2a} là metyl và R^{2b} là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 6-cạnh hoặc R^{2a} và R^{2b} cùng nhau là nhóm C_3-C_6-xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 6-cạnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là metyl và R^4 là H.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là H và R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là H và R^4 là H.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là metyl và R^4 là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^4 là H hoặc metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^4 là H.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^4 là metyl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^4 là metyl ở cấu hình tuyệt đối R.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^7 là hydro và R^8 là hydro.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^7là hydro và R^8 là C_1-C_4-alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^7là C_1-C_4-alkyl và R^8 là C_1-C_4-alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc

(Ib), trong đó R^9 là metyl, etyl, propyl hoặc phenyl tùy ý được thế bằng R^{13}.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{10} là metyl, etyl hoặc propyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{11} là hydro, metyl, etyl hoặc $-(CO)OR^7$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{12} là hydro, metyl, etyl hoặc propyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là nhóm $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, trong đó R^{10}, R^{11}, R^{12} độc lập với nhau là C_1-C_4-alkyl, phenyl hoặc benzyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^2 là nhóm $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$ được chọn từ trimetylsily, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylphenylsilyl, isopropyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{10}, R^{11}, R^{12} độc lập với nhau là C1-C4-alkyl, phenyl hoặc benzyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{10}, R^{11}, R^{12} độc lập với nhau là metyl, etyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, phenyl hoặc benzyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{10}, R^{11}, R^{12} độc lập với nhau là metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl hoặc phenyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), trong đó R^{10}, R^{11}, R^{12} độc lập với nhau là metyl, etyl hoặc phenyl.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ib), theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, ở dạng chất đồng

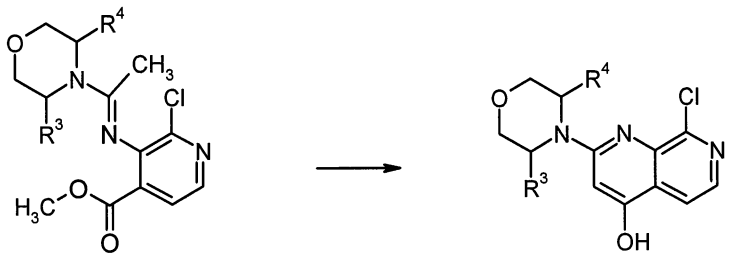
phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cần phải hiểu rằng, sáng chế đề cập đến sự kết hợp bổ sung bất kỳ trong số phương án hoặc khía cạnh bất kỳ theo sáng chế về hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) nêu trên.

Tốt hơn nữa, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) được bộc lộ trong phần ví dụ dưới đây của bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả dưới đây trong các sơ đồ từ 1 đến 6 và/hoặc phần thực nghiệm.

Cụ thể, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung 5,



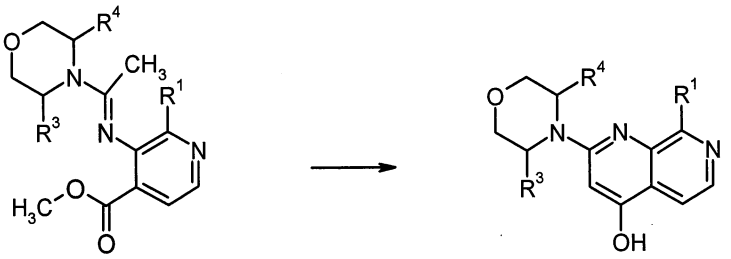
4 **5**

đặc trưng ở chỗ hợp chất có công thức chung 4, trong đó R^3 và R^4 có nghĩa tương tự như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) được phản ứng trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -5°C đến 30°C, bằng cách sử dụng bazơ mạnh để thu được hợp chất có công thức chung (5).

Việc điều chế hợp chất có công thức chung 5 có thể được tiến hành trong dung môi không proton, tốt hơn là trong tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit.

Các bazơ mạnh được ưu tiên có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức chung 5 là LiHMDS, KHMDS, NaHMDS hoặc LDA.

Cụ thể, sáng chế bao hàm phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung 8,



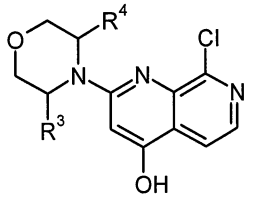
7 8

đặc trưng ở chỗ hợp chất có công thức chung 7, trong đó R^1, R^3 và R^4 có nghĩa tương tự như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) được phản ứng trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -5°C đến 30°C, bằng cách sử dụng bazơ mạnh để thu được hợp chất có công thức chung (8).

Việc điều chế hợp chất có công thức chung 8 có thể được tiến hành trong dung môi không proton, tốt hơn là trong tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit.

Các bazơ mạnh được ưu tiên có thể được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức chung 8 là LiHMDS, KHMDS, NaHMDS hoặc LDA.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có

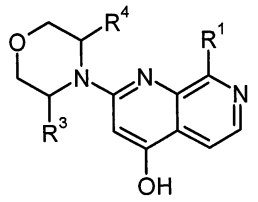


5

công thức chung 5,

trong đó R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 8,

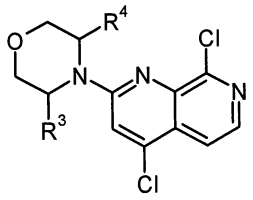


8

,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 9,

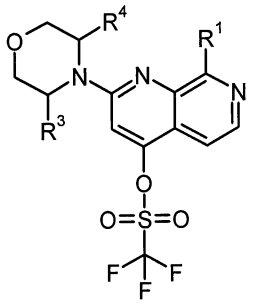


9

,

trong đó R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 11,

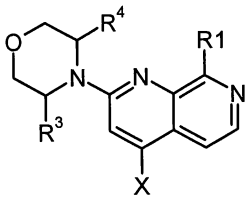


11

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I)

hoặc (Ib) *nêu trên.*

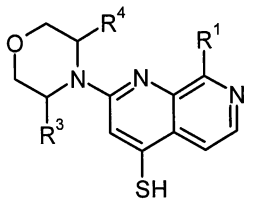
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 12,



12 ,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), *nêu trên*, và X là clo, brom hoặc iot.

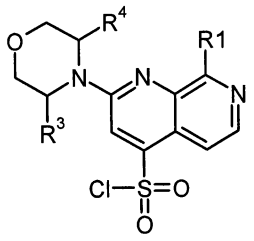
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 15,



15 ,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên.*

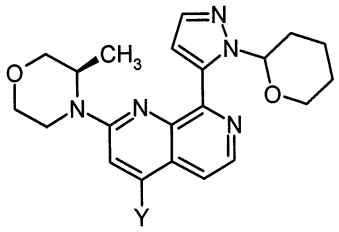
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 16,



16 ,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên.*

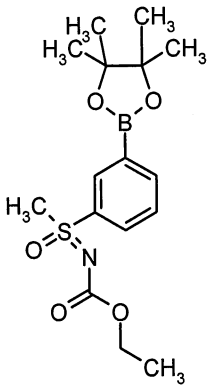
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung 39,



39 ,

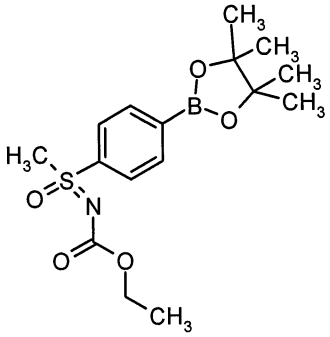
trong đó Y là OH, -O-SO_2-CF_3, Cl, Br, I, SH hoặc –SO_2Cl, tốt hơn là OH, -O-SO_2-CF_3 hoặc Cl.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức



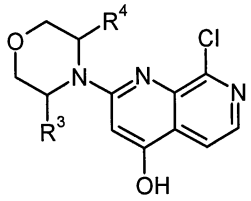
(còn được đề cập đến như là 4,4,5,5-tetrametyl-(3-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan).

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian có thể dùng trong điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) hoặc (Ib), đặc biệt là trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức



(còn được đề cập đến như là 4,4,5,5-tetrametyl-(4-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan).

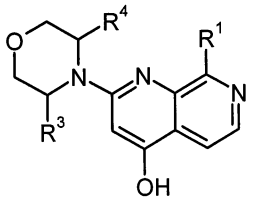
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung



gian có công thức chung 5, **5**

trong đó R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 8,

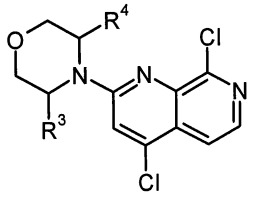


8

,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 9,

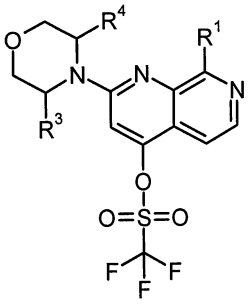


9

,

trong đó R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 11,

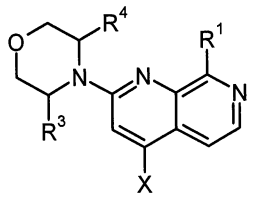


11

,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

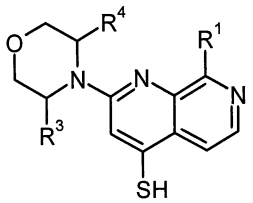
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 12,



12 ,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), *nêu trên*, và X là clo, brom hoặc iot, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

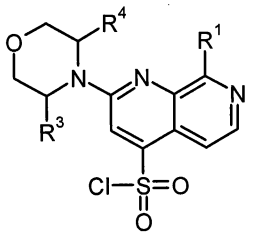
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 15,



15 ,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

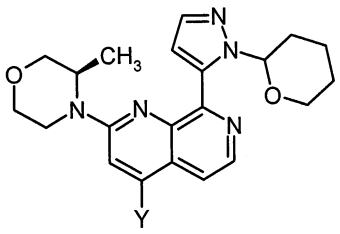
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 16,



16 ,

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) *nêu trên*, để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định *trên đây*.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế bao hàm việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung 39,



39 ,

trong đó Y là OH, -O-SO_2-CF_3, Cl, Br, I, SH hoặc –SO_2Cl, tốt hơn là OH, -O-SO_2-CF_3 hoặc Cl để điều chế hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) như được xác định trên đây.

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) theo sáng chế có phổ tác động có giá trị không thể dự đoán trước được. Vì vậy chúng thích hợp để dùng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật.

Cụ thể, bất ngờ nhận thấy rằng hợp chất theo sáng chế ức chế hữu hiệu ATR kinaza và vì vậy có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh được trung gian bởi ATR kinaza, cụ thể là các bệnh tăng sinh.

Sáng chế đề cập đến phương pháp sử dụng hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế, để điều trị bệnh, cụ thể là các bệnh tăng sinh. Hợp chất có thể được sử dụng để ức chế, ngăn chặn, làm giảm, làm thuyên giảm, v.v., sự tăng sinh tế bào và/hoặc sự

phân chia tế bào, và/hoặc dẫn đến sự chết tế bào theo lập trình. Phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị, cụ thể là người, dùng một lượng hợp chất theo sáng chế, lượng này là hữu hiệu để điều trị bệnh. Các bệnh tăng sinh quá mức bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, ví dụ, bệnh vẩy nến, u sùi và các bệnh tăng sản khác tác động lên da, bệnh phì đại tiền liệt tuyến lành tính (BPH), các khối u rắn như ung thư vú, đường hô hấp, não, các cơ quan sinh sản, đường tiêu hóa, đường tiết niệu, mắt, gan, da, đầu và cổ, tuyến giáp, tuyến cận giáp và các di căn xa của chúng. Các bệnh này cũng bao gồm các u lymphô, sacôm và bệnh bạch cầu.

Ví dụ về ung thư vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn, ung thư biểu mô thùy xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn sữa tại chỗ, và ung thư biểu mô thùy tại chỗ.

Ví dụ về ung thư đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ và không phải tế bào nhỏ, cũng như ung thư phế quản và u nguyên bào phổi màng phổi.

Ví dụ về ung thư não bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u thân não và u thần kinh đệm dưới đồi, u tế bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u thần kinh ngoại bì và u tuyến tùng.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nam giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư tinh hoàn. Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nữ giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư nội mạc tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo và âm hộ, cũng như sacôm tử cung.

Các khối u ở đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư hậu môn, đại tràng, đại - trực tràng, thực quản, túi mật, dạ dày, tụy, trực tràng, ruột non và ung thư tuyến nước bọt.

Các khối u ở đường tiết niệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư bàng quang, dương vật, thận, bể thận, niệu quản, niệu đạo và ung thư thận nhú ở người.

Các ung thư ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Ví dụ về ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào gan (ung thư tế bào gan có hoặc không thay đổi dạng xơ dẹt), ung thư đường mật (ung thư đường dẫn mật trong gan) và ung thư tế bào gan đường mật hỗn hợp.

Các ung thư ở da bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, ung thư biểu mô tế bào vẩy, sacôm Kaposi, u sắc tố ác tính, ung thư da tế bào Merkel và ung thư da không sắc tố.

Các ung thư vùng đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, miệng hầu, ung thư môi và khoang miệng và tế bào vẩy. Các u lymphô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u lymphô liên quan đến AIDS, u lymphô không Hodgkin, u lymphô tế bào T ở da, u lymphô Burkitt, bệnh Hodgkin và u lymphô thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các sacôm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacôm mô mềm, sacôm xương, u mô bào xơ ác tính, sacôm lymphô, và sacôm cơ vân.

Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lymphô, bệnh bạch cầu lymphô bào mãn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Các bệnh này đã được mô tả đặc trưng rõ ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng cách sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Sáng chế đề cập đến việc điều trị các bệnh tăng sinh quá mức với việc truyền tín hiệu ATM và/hoặc chức năng p53 không đầy đủ, cụ thể là bệnh ung thư phổi, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng, bệnh ung thư bàng quang, u lympho, u thần kinh đệm, và bệnh ung thư buồng trứng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến việc điều trị bệnh ung thư phổi, cụ thể là bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư kết tràng-trực tràng, bệnh ung thư bàng quang, u lympho, cụ thể là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell - DLBC) and u lympho tế bào vỏ (mantle cell lymphoma - MCL), bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cụ thể

là bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn, u thần kinh đệm, và bệnh ung thư buồng trứng

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) và/hoặc dược phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các bệnh nêu trên, cụ thể là bệnh bệnh tăng sinh quá mức.

Một đối tượng khác nữa của sáng chế là việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) và/hoặc dược phẩm theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh tăng sinh quá mức.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các bệnh nêu trên, cụ thể là bệnh tăng sinh quá mức, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) và/hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) và/hoặc dược phẩm theo sáng chế để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc bệt là các bệnh nêu trên, cụ thể là bệnh tăng sinh quá mức. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) và/hoặc dược phẩm theo sáng chế để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh nêu trên, cụ thể là bệnh tăng sinh quá mức.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, tốt hơn là muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, với một hoặc nhiều tá dược, cụ thể là tá dược dược dụng, trơ và không độc. Các phương thức thông thường để điều chế dược phẩm như vậy ở dạng liều lượng thích hợp có thể được sử dụng.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, cụ thể là thuốc, chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, và việc sử dụng chúng cho những mục đích nêu trên.

Tá dược dược dụng là không độc, tốt hơn là chúng không độc và trơ. Tá dược dược dụng bao gồm, trong số những tá dược khác,

- chất độn và các tá dược (ví dụ xenluloza, microcrystalline xenluloza, như, ví dụ, Avicel®, lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat như, ví dụ, Di-Cafos®),
- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, alcohol từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho thuốc đạn (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn)
- dung môi (ví dụ nước, cồn, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ natri dodexyl sulphat, lexitin, phospholipit, các rượu béo như, ví dụ, Lanette®, este của axit béo với sorbitan như, ví dụ, Span®, polyoxyetylene este của axit béo với sorbitan như, ví dụ, Tween®, glyxerit của axit béo với polyoxyetylen như, ví dụ, Cremophor®, este của axit béo với polyoxetylen, ete của rượu béo với polyoxyetylen, este của axit béo với glyxerol, poloxamer như, ví dụ, Pluronic®),
- các chất đệm và các axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin)
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ silic oxit có độ phân tán cao)
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic như, ví dụ, Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ tinh bột biến tính, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột natri glycolat như, ví dụ, Explotab®, polyvinylpyrolidon liên kết ngang, croscarmeloza-natri như, ví dụ, AcDiSol®),
- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất gây trơn, chất gây trượt và chất tách khuôn (ví dụ magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao như, ví dụ,

Aerosil®),

- vật liệu bao (ví dụ đường, sen-lắc) và các chất tạo màng để dùng cho màng hoặc màng khuếch tán hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ các polyvinylpyrolidon như, ví dụ, Kollidon®, rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymetacrylat như, ví dụ, Eudragit®),
- vật liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),
- polyme tổng hợp (ví dụ polylactit, polyglycolid, polyacrylat, polymetacrylat như, ví dụ, Eudragit®, polyvinylpyrolidon như, ví dụ, Kollidon®, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- các chất tăng cường tính thấm,
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- các chất bảo quản (ví dụ paraben, axit sorbic, thiomersal, benzalkonium clorua, clohexidin axetat, natri benzoat),
- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất tạo hương và/hoặc chất che giấu mùi.

Các tá dược và quy trình được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau, mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; và Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm kết hợp, cụ thể là thuốc, chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất khác nữa, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm kết hợp chứa:

một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), và

một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ chất chống tăng sinh quá mức, chất kìm tế bào hoặc chất gây độc tế bào dùng để điều trị bệnh ung thư.

Thuật ngữ "kết hợp" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và có thể có mặt ở dạng kết hợp cố định, kết hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần.

"Kết hợp cố định" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và được xác định là sự kết hợp, trong đó, chẳng hạn, hoạt chất thứ nhất và hoạt chất thứ hai cùng có mặt trong một dạng bào chế đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về "sự kết hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất thứ hai có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về "sự kết hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất thứ hai có mặt ở dạng đơn vị không ở dạng hỗn hợp.

Sự kết hợp không cố định hoặc "kit gồm nhiều phần" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và được xác định là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất thứ hai có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về sự kết hợp không cố định hoặc kit gồm các phần là sự kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất thứ hai tồn tại riêng biệt. Các thành phần của việc kết hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần có thể được đưa vào theo cách riêng biệt, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần dược tính khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế cũng đề cập đến những dược phẩm kết hợp như vậy. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân hóa

trị liệu và/hoặc tác nhân chống ung thư đã biết, ví dụ tác nhân chống tăng sinh quá mức hoặc các tác nhân chỉ định khác và tương tự, cũng như với các hỗn hợp và tổ hợp của chúng. Các dược phẩm chỉ định khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, dược phẩm chống tạo mạch, dược phẩm ức chế phân bào nguyên nhiễm, dược phẩm alkyl hóa, dược phẩm chống chuyển hóa, kháng sinh can thiệp vào ADN, dược phẩm ức chế yếu tố sinh trưởng, dược phẩm ức chế chu trình tế bào, dược phẩm ức chế enzym, dược phẩm ức chế men toposisomeraza, dược phẩm điều biến đáp ứng sinh học hoặc các kháng hocmon.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất chống tăng sinh quá mức, chất kìm tế bào hoặc chất gây độc tế bào đã biết để điều trị bệnh ung thư.

Ví dụ về các thành phần có hoạt tính phối hợp chống tăng sinh quá mức, kìm tế bào hoặc gây độc tế bào bao gồm:

131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, axit Alendronic, alitretinoin, altretamine, amifostine, aminoglutethimide, Hexyl aminolevulinate,amrubicin, amsacrine, anastrozole, ancestim, anethole dithiolethione, angiotensin II, antithrombin III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, arsenic trioxide, asparaginase, axitinib, azacitidine, basiliximab, belotecan, bendamustine, belinostat, bevacizumab, bexarotene, bicalutamide, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, canxi folinate, canxi levofolinate, capecitabine, capromab, carboplatin, carfilzomib, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cidofovir, cinacalcet, cisplatin, cladribine, clodronic acid, clofarabine, copanlisib , crisantaspase, cyclophosphamide, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotide, deslorelin, dexrazoxane, dibrospidium clorua, dianhydrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabine, enzalutamide, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, eptaplatin, eribulin,

erlotinib, esomeprazole, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exemestane, fadrozole, fentanyl, filgrastim, fluoxymesterone, floxuridine, fludarabine, flouraxil, flutamit, axit folinic, formestane, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, gadoteric acid meglumine, gadoversetamide, gadoxetic acid, gallium nitrate, ganirelix, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelin, granisetron, granulocyte colony stimulating factor, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamid, hạt I-125, lansoprazole, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, ifosfamide, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, axit incadronic, ingenol mebutate, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazole, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, Iasocholine, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, levonorgestrel, levothyroxine natri, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamine, masoprocol, medroxyprogesterone, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, mesna, methadone, methotrexate, methoxsalen, metylaminolevulinate, metylprednisolone, metyltestosterone, metirosine, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, morphine hydrochloride, morphine sulfate, nabilone, nabiximols, nafarelin, naloxone + pentazocine, naltrexone, nartograstim, nedaplatin, nelarabine, axit neridronic, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamide, nimorazole, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, omacetaxine mepesuccinate, omeprazole, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, oxaliplatin, oxycodone, oxymetholone, ozogamicine, trị liệu gen p53, paclitaxel, palifermin, palladium-103 seed, palonosetron, axit pamidronic, panitumumab, pantoprazole, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, Perflubutane, perfosfamide, Pertuzumab, picibanil, pilocarpine, pirarubicin, pixantrone, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphate, polyvinylpyrolidon + natri hyaluronate, polysaccharide-K, pomalidomide, ponatinib, porfimer natri, pralatrexate, prednimustine, prednisone, procarbazine, procodazole, propranolol, quinagolide, rabeprazole, racotumomab,

radium-223 chloride, radotinib, raloxifene, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustine, rasburicase, razoxane, refametinib , regorafenib, risedronic acid, rhenium-186 etidronate, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib , samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretin, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, natri glycididazole, sorafenib, stanozolol, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tapentadol, tasonermin, teceleukin, technetium (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, thyrotropin alfa, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansine, treosulfan, tretinoin, trifluridine + tipiracil, trilostane, triptorelin, trametinib, trofosfamide, thrombopoietin, tryptophan, ubenimex, valatinib, valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, vismodegib, vorinostat, vorozole, vi cầu thủy tinh yttrium-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubicin.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm kết hợp theo sáng chế chứa

hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), và

một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ carboplatin và cisplatin.

Thông thường, việc sử dụng hoạt chất phối hợp chống tăng sinh quá mức, kìm tế bào hoặc gây độc tế bào kết hợp với hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế sẽ dùng để:

(1) tạo ra hiệu quả cao hơn trong việc làm giảm sự phát triển của khối u hoặc thậm chí loại trừ khối u so với việc sử dụng duy nhất một tác nhân,

(2) dẫn đến việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu với lượng ít hơn,

(3) dẫn đến việc điều trị bằng hóa trị liệu được dung nạp tốt hơn ở bệnh nhân với ít biến chứng dược lý gây hại hơn so với quan sát thấy trong các liệu pháp hóa trị liệu đơn tác nhân và một số liệu pháp kết hợp khác,

(4) cung cấp điều trị cho một phạm vi rộng gồm nhiều kiểu bệnh ung thư khác nhau ở động vật có vú, đặc biệt là ở người,

(5) dẫn đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn trong số các bệnh nhân được điều trị,

(6) dẫn đến thời gian sống sót lâu hơn trong số các bệnh nhân được điều trị so với việc điều trị hóa trị liệu tiêu chuẩn,

(7) dẫn đến thời gian tiến triển của khối u kéo dài hơn và/hoặc

(8) tạo ra các kết quả về hiệu quả và khả năng dung nạp ít nhất tốt như kết quả của tác nhân được sử dụng duy nhất, so với các tình huống đã biết trong đó, sự kết hợp tác nhân chống ung thư khác tạo ra được các tác dụng đối kháng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) cũng có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp xạ trị và/hoặc can thiệp phẫu thuật.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để làm cho tế bào nhạy với liệu pháp bức xạ. Tức là, xử lý tế bào bằng hợp chất theo sáng chế trước khi xử lý chiếu xạ tế bào khiến cho tế bào dễ bị tổn thương ADN hơn và tế bào dễ tử vong hơn so với tế bào không được xử lý bất kỳ bằng hợp chất theo sáng chế. Theo một khía cạnh, tế bào được xử lý bằng ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Do đó, sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tiêu dệt tế bào, trong đó tế bào được đưa vào bởi một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế kết hợp với liệu pháp điều trị chiếu xạ thông thường.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp làm cho tế bào dễ bị tử vong hơn, trong đó tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế trước khi xử lý tế bào để gây ra hoặc cảm ứng kích thích sự tử vong tế bào. Theo một khía cạnh, sau khi tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, tế bào được xử lý bằng ít nhất một hợp chất hoặc ít nhất một phương pháp hoặc sự kết hợp giữa chúng, để gây ra sự tổn thương ADN nhằm mục đích ức chế chức năng của tế bào bình thường hoặc để tiêu diệt tế bào.

Theo một phương án khác của sáng chế, tế bào bị tiêu diệt bằng cách xử lý tế bào bằng ít nhất một tác nhân làm tổn thương ADN. Tức là, sau khi xử lý tế bào bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế để làm nhạy tế bào với sự tử vong tế bào, tế bào được xử lý bằng ít nhất một tác nhân làm tổn thương ADN để tiêu diệt tế bào. Tác nhân

làm tổn thương ADN hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tác nhân hóa trị liệu (ví dụ, cisplatinum), chiếu xạ ion hóa (tia X, chiếu xạ tia cực tím), tác nhân gây ung thư và tác nhân gây đột biến.

Theo một phương án khác, tế bào bị tiêu diệt bằng cách xử lý tế bào bằng ít nhất một phương pháp để gây ra hoặc cảm ứng kích thích sự tổn thương ADN. Phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích hoạt con đường truyền tín hiệu tế bào dẫn đến sự tổn thương ADN khi con đường này được kích hoạt, ức chế con đường truyền tín hiệu tế bào dẫn đến sự tổn thương ADN khi con đường này bị ức chế và cảm ứng kích thích sự biến đổi về sinh hóa trong tế bào, trong đó sự biến đổi này dẫn đến sự tổn thương ADN. Theo phương thức ví dụ không mang tính giới hạn, con đường sửa chữa ADN trong tế bào có thể được ức chế, bằng cách đó ngăn chặn sự sửa chữa tổn thương ADN và dẫn đến sự tích tụ bất thường về tổn thương ADN trong tế bào.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được đưa vào tế bào trước khi chiếu xạ hoặc cảm ứng kích thích khác làm tổn thương ADN trong tế bào. Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được đưa vào tế bào đồng thời với việc chiếu xạ hoặc cảm ứng kích thích khác làm tổn thương ADN trong tế bào. Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được đưa vào tế bào ngày sau khi việc chiếu xạ hoặc cảm ứng kích thích khác làm tổn thương ADN trong tế bào bắt đầu.

Theo khía cạnh khác, tế bào là *in vitro*. Theo phương án khác, tế bào là *in vivo*.

The hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) có thể tác động trên toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc, đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng qua đường miệng là các dạng dùng mà giải phóng

hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) theo cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến, tác động theo cách đã biết và chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén được bao hoặc không được bao, chẳng hạn với lớp bao tan trong ruột hoặc tan chậm hoặc không tan mà điều chỉnh mức giải phóng hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib)), viên nén hoặc màng/viên nhện mà nó phân rã một cách nhanh chóng trong khoang miệng, màng/đông khô, viên nang (chẳng hạn viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén được bao đường, cốm, viên tròn, bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Dạng sử dụng thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với các đường dùng thích hợp khác, các ví dụ thích hợp là dạng dược phẩm để xông hoặc thuốc xông (bao gồm dụng cụ xông bột, khí dung), dạng nhỏ giọt, dung dịch hoặc dạng phun theo đường mũi; viên nén, màng/viên nhện hoặc viên nang dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc má, dạng màng/viên nhện hoặc viên nang, thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt (ví dụ dung dịch rửa mắt, vật cài vào mắt, thuốc nhỏ mắt, bột dùng cho mắt, thuốc rửa tai, nút bông dùng cho tai), viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa mỡ, mỡ bôi, dạng kem, hệ điều trị theo đường qua da (ví dụ, tấm dán), sữa, bột nhão, dạng bọt, dạng bột bụi, dạng cấy implant, vòng xoắn tránh thai, vòng đặt âm đạo, hoặc stent.

Hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) có thể được chuyển thành các dạng sử dụng đã nêu. Việc này có thể được thực hiện theo cách đã biết, bằng cách trộn với tá dược dược dụng thích hợp.

Các tá dược này gồm các chất mang (ví dụ xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), các dung môi (ví dụ polyetylen glycol lỏng), chất tạo nhũ và tác nhân phân tán hoặc tác nhân tạo ẩm (ví dụ natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất kết

dính (ví dụ polyvinylpyrolidon), polyme tự nhiên hoặc tổng hợp (ví dụ albumin), chất ổn định (ví dụ chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ chất màu vô cơ, ví dụ oxit sắt) và chất hiệu chỉnh vị và/hoặc mùi.

Tá dược dược dụng là không độc, tốt hơn là chúng không độc và trơ. Tá dược dược dụng bao gồm, trong số những chất khác, chất độn và các tá dược (ví dụ xenluloza, microcrystalline xenluloza, như, ví dụ, Avicel®, lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat như, ví dụ, Di-Cafos®),

- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, alcohol từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho thuốc đạn (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn)
- dung môi (ví dụ nước, cồn, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ natri dodexyl sulphat, lexitin, phospholipit, các rượu béo như, ví dụ, Lanette®, este của axit béo với sorbitan như, ví dụ, Span®, polyoxyetylene este của axit béo với sorbitan như, ví dụ, Tween®, glyxerit của axit béo với polyoxyetylen như, ví dụ, Cremophor®, este của axit béo với polyoxetylen, ete của rượu béo với polyoxyetylen, este của axit béo với glyxerol, poloxamer như, ví dụ, Pluronic®),
- các chất đệm và các axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin)
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ silic oxit có độ phân tán cao)
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic như, ví dụ, Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ tinh bột biến tính, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột natri glycolat như, ví dụ, Explotab®, polyvinylpyrolidon liên kết ngang,

croscarmeloza-natri như, ví dụ, AcDiSol®),

- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất gây trơn, chất gây trượt và chất tách khuôn (ví dụ magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao như, ví dụ, Aerosil®),
- vật liệu bao (ví dụ đường, sen-lắc) và các chất tạo màng để dùng cho màng hoặc màng khuếch tán hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ các polyvinylpyrolidon như, ví dụ, Kollidon®, rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymetacrylat như, ví dụ, Eudragit®),
- vật liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),
- polyme tổng hợp (ví dụ polylactit, polyglycolid, polyacrylat, polymetacrylat như, ví dụ, Eudragit®, polyvinylpyrolidon như, ví dụ, Kollidon®, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- các chất tăng cường tính thấm,
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- các chất bảo quản (ví dụ paraben, axit sorbic, thiomersal, benzalkonium clorua, clohexidin axetat, natri benzoat),
- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất tạo hương và/hoặc chất che giấu mùi.

Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib), điển hình cùng với một hoặc nhiều tá dược trơ, không độc, dược dụng và việc sử dụng thuốc nêu trên cho các mục đích nêu trên.

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu dụng trong điều trị các bệnh tăng sinh quá mức bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng

các thử nghiệm phân tích dược lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thành phần hoạt tính hoặc thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi nhiều theo các đánh giá như hợp chất cụ thể và đơn vị liều lượng sử dụng, phương thức dùng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và phạm vi tình trạng bệnh cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng mỗi ngày và tốt hơn từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu dụng trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến ba lần một ngày đến một lần cứ mỗi 4 tuần. Ngoài ra, "những ngày nghỉ thuốc" trong đó, bệnh nhân không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể được hưởng lợi từ sự cân đối đầy đủ giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Dạng bào chế đơn vị có thể chứa từ 0,5mg đến 1500mg hoạt chất và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và theo đường ngoài tiêu hóa và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường trực tràng tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường âm đạo tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác độ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường tại chỗ tốt hơn từ 0,1 đến 200mg được dùng từ một đến bốn lần mỗi ngày. Nồng độ qua da tốt hơn là nồng độ cần thiết để duy trì liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Phác đồ liều lượng trung bình hằng ngày theo đường xông hít tốt hơn từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp

thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este dược dụng hoặc hỗn hợp của chúng có thể được xác định bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Tuy nhiên, lượng sử dụng cần thiết có thể không nằm trong khoảng xác định, cụ thể tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, chế độ riêng đối với hoạt chất, kiểu phối chế và thời gian hoặc khoảng giãn cách sử dụng. Ví dụ, trong một số trường hợp lượng thấp hơn lượng tối thiểu nêu trên có thể là đủ, trong khi trong các trường hợp khác cần dùng lượng vượt quá giới hạn trên đã nêu. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, tốt hơn có thể phân chia lượng này thành nhiều liều dùng trong ngày.

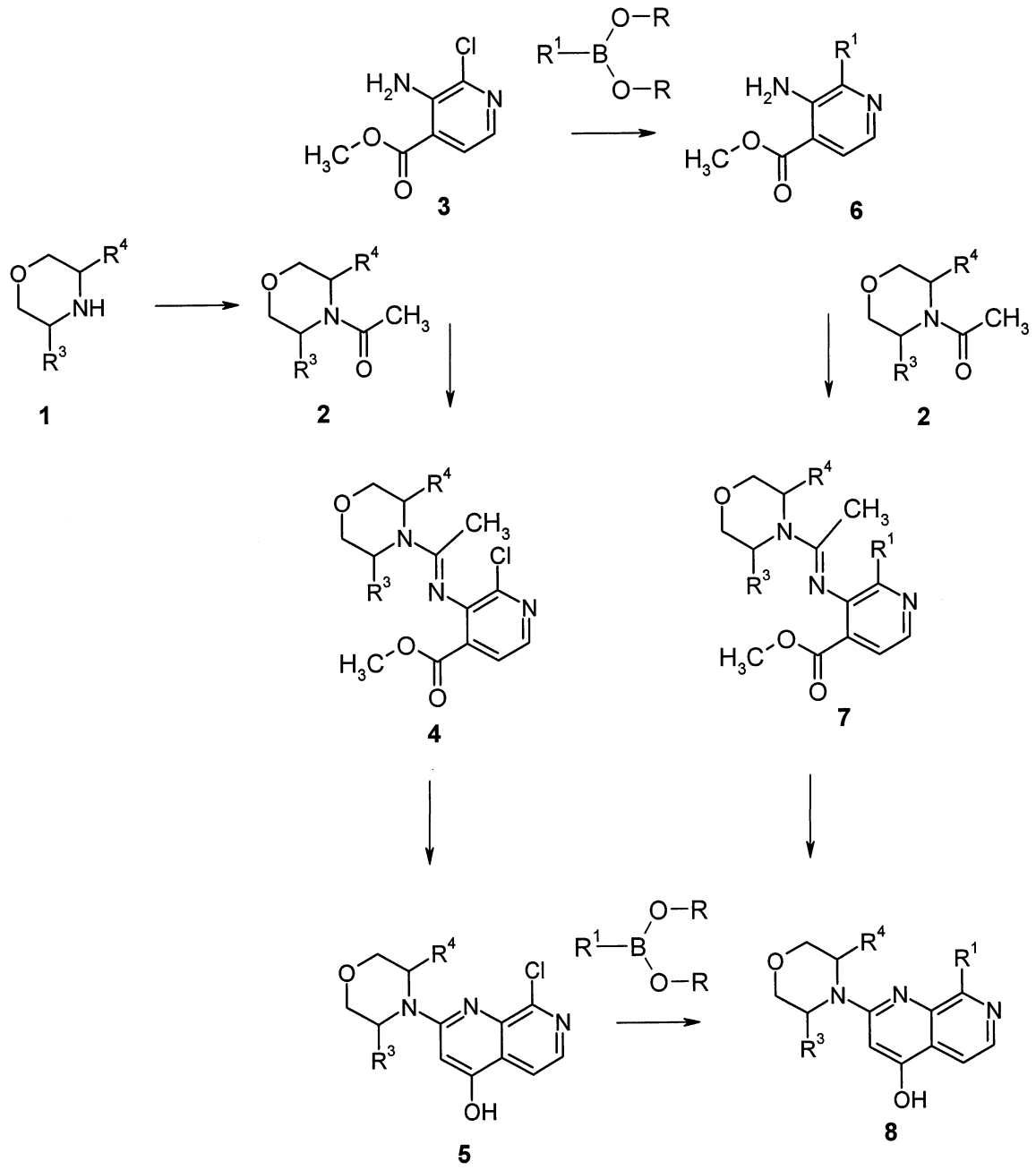
Các phần trăm trong các thử nghiệm và ví dụ dưới đây, trừ khi được chỉ ra khác, là phần trăm trọng lượng; các phần là các phần trọng lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp là dựa trên thể tích.

Tổng hợp các hợp chất (Tổng quan):

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được mô tả trong phần sau. Sơ đồ và các phương thức mô tả dưới đây minh họa các con đường tổng hợp chung cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và không dự định giới hạn sáng chế. Rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực rằng, thứ tự chuyển đổi như được minh họa trong các sơ đồ có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau. Do đó, thứ tự chuyển dạng minh họa trong sơ đồ không dự định giới hạn bởi thứ tự này. Ngoài ra, sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế có thể đạt được trước và/hoặc sau các phản ứng chuyển đổi minh họa. Các cải biến này có thể là việc đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, phản ứng trao đổi, phản ứng khử hoặc oxy hóa nhóm chức, phản ứng halogen hóa, phản ứng thế nguyên tử H bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Các chuyển đổi này bao gồm chuyển đổi để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các phần tử thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm

này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu P.G.M. Wuts and T.W. Greene in "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, Wiley 2006). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau. Ngoài ra, cũng có thể tiến hành thực hiện hai hoặc nhiều bước liên tục mà không cần thực hiện việc xử lý giữa các bước này, ví dụ phản ứng "một bình", như đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Việc tổng hợp các dẫn xuất 2-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin theo sáng chế tốt hơn là được thực hiện theo trình tự tổng hợp chung, được chỉ ra trong các sơ đồ 1-6.



Sơ đồ 1: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung **8**, trong đó R^1, R^3 và R^4 có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I), nêu trên và R có nghĩa là alkyl. Ngoài ra, phần tử thế R^1 có thể mang một nhóm bảo vệ và sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 có thể đạt được trước và/hoặc sau phản ứng chuyển hóa được nêu làm ví dụ. Những cải biến này có thể là việc đưa vào các nhóm bảo vệ hoặc việc tách loại các nhóm bảo vệ chẳng hạn. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Chất ban đầu metyl 3-amino-2-clopyridin-4-carboxylat **3** (CAS No: 173435-41-1) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo quy trình đã biết trong tài liệu (xem *Journal of Heterocyclic Chemistry, 38(1),* 99-104; **2001**).

Bước 1 → 2 (sơ đồ 1)

Tạo amit

Ở bước thứ nhất (sơ đồ 1), dẫn xuất morpholin **1** (có bán trên thị trường hoặc được mô tả trong tài liệu này) có thể được chuyển hóa thành axetamit **2** tương ứng bằng cách sử dụng tác nhân axetyl hóa. Chất ban đầu morpholin có thể được sử dụng ở dạng muối (chẳng hạn muối HCl) hoặc ở dạng amin tự do.

Ví dụ, morpholin **1** có thể được axetyl hóa bằng cách sử dụng axetyl clorua trong dung môi hữu cơ như diclometan với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3. Phản ứng axetyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng axetic anhydrit trong pyridin. Theo cách khác, axit axetic, bazơ và chất phản ứng hoạt hóa tạo thành este hoạt hóa *in situ* trong dung môi hữu cơ có thể được sử dụng để chuyển hóa. Xem tài liệu: C.A.G.N. Montalbetti and V. Falque *Tetrahedron* **2005,** *61*, 10827–10852 và các tài liệu tham khảo trong đó).

Bước 3 → 4 (sơ đồ 1)

Tạo amidin

Cho metyl 3-amino-2-clopyridin-4-carboxylat **3** phản ứng với morpholin amit có công thức **2** trong phản ứng tạo amidin để tạo ra hợp chất có công thức chung **4**. Thông thường, phản ứng này được thực hiện với $POCl_3$ nguyên chất hoặc trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi được chọn. Tốt hơn là, dung môi được halogen hóa như cloroform, DCE hoặc DCM được sử dụng cho phản ứng này.

Bước 4 → 5 (sơ đồ 1)

Tạo naphtyridin

Amidin có công thức **4** có thể được chuyển hóa thành 2-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin tương ứng có công thức **5**. Thông thường, phản ứng này được thực hiện trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến điểm sôi của dung môi được chọn bằng cách sử dụng bazơ mạnh. Tốt hơn là LiHMDS, KHMDS, NaHMDS hoặc LDA được sử dụng làm bazơ.

Bước 5 → 8 (sơ đồ 1)

Phản ứng với axit boronic được xúc tác bởi paladi

Clonaphtyridin có công thức **5** có thể được phản ứng với dẫn xuất axit boronic R^1-$B(OR)_2$ để thu được hợp chất có công thức **8**. Dẫn xuất axit boronic có thể là axit boronic (R = –H) hoặc este của axit boronic, chẳng hạn isopropyl este của nó (R = –$CH(CH_3)_2$), tốt hơn là este được tạo dẫn xuất từ pinacol trong đó hợp chất trung gian axit boronic tạo thành 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (R-R = –$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$–). Các nhóm NH của dị vòng R^1 của dẫn xuất axit boronic có thể được che giấu bởi nhóm bảo vệ thích hợp bất kỳ (xem Green, Wuts, *"Protective Group in organic synthesis"* **1999,** John Wiley & Sons và các tài liệu tham khảo được nêu trong đó). Nhóm bảo vệ tương ứng có thể được loại bỏ ở bước thích hợp bất kỳ của quá trình tổng hợp. Tốt hơn là THP (tetrahydropyranyl), BOC (*tert*Butoxycarbonyl) hoặc PMB (*para*-metoxybenzyl) được sử dụng làm nhóm bảo vệ trong quá trình tổng hợp.

Phản ứng liên hợp được xúc tác bởi chất xúc tác paladi, chẳng hạn bởi chất xúc tác Pd(0) như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [$Pd(PPh_3)_4$],

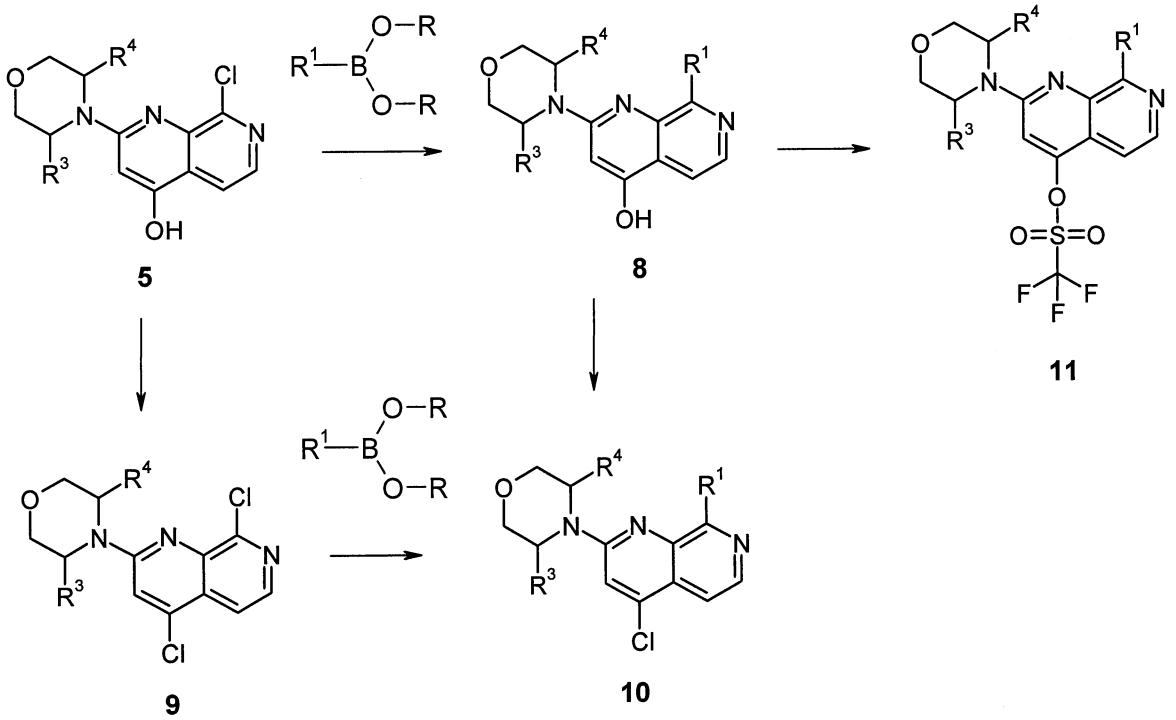
tris(dibenzylidenaxeton)di-paladi(0) [$Pd_2(dba)_3$], hoặc bởi chất xúc tác Pd(II) như diclorobis(triphenylphosphin)-paladi(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bởi [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua.

Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong hỗn hợp dung môi như 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat, natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

(xem: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu viện dẫn được nêu trong đó).

Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (*tức là* khoảng 20°C) đến nhiệt độ sôi của dung môi tương ứng. Hơn nữa, phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ sôi bằng cách sử dụng ống áp lực và lò vi sóng. Tốt hơn là phản ứng được hoàn thành sau thời gian phản ứng từ 1 đến 36 giờ.

Các bước đối với trình tự tổng hợp để tạo ra naphtyridin có công thức **8** cũng có thể được đổi chỗ bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự đối với mỗi bước như đã mô tả trên đây. Ví dụ: **3 → 6 → 7 → 8**



Sơ đồ 2: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung **10** và **11**, trong đó R^1, R^3 và R^4 có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên và R có nghĩa là alkyl. Ngoài ra, phần tử thế R^1 có thể mang một nhóm bảo vệ và sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 có thể đạt được trước và/hoặc sau phản ứng chuyển hóa được nêu làm ví dụ. Những cải biến này có thể là việc đưa vào các nhóm bảo vệ hoặc việc tách loại các nhóm bảo vệ chẳng hạn. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Bước 8 → 10 (sơ đồ 2)

Chuyển hóa hydroxy thành phần tử thế cloro

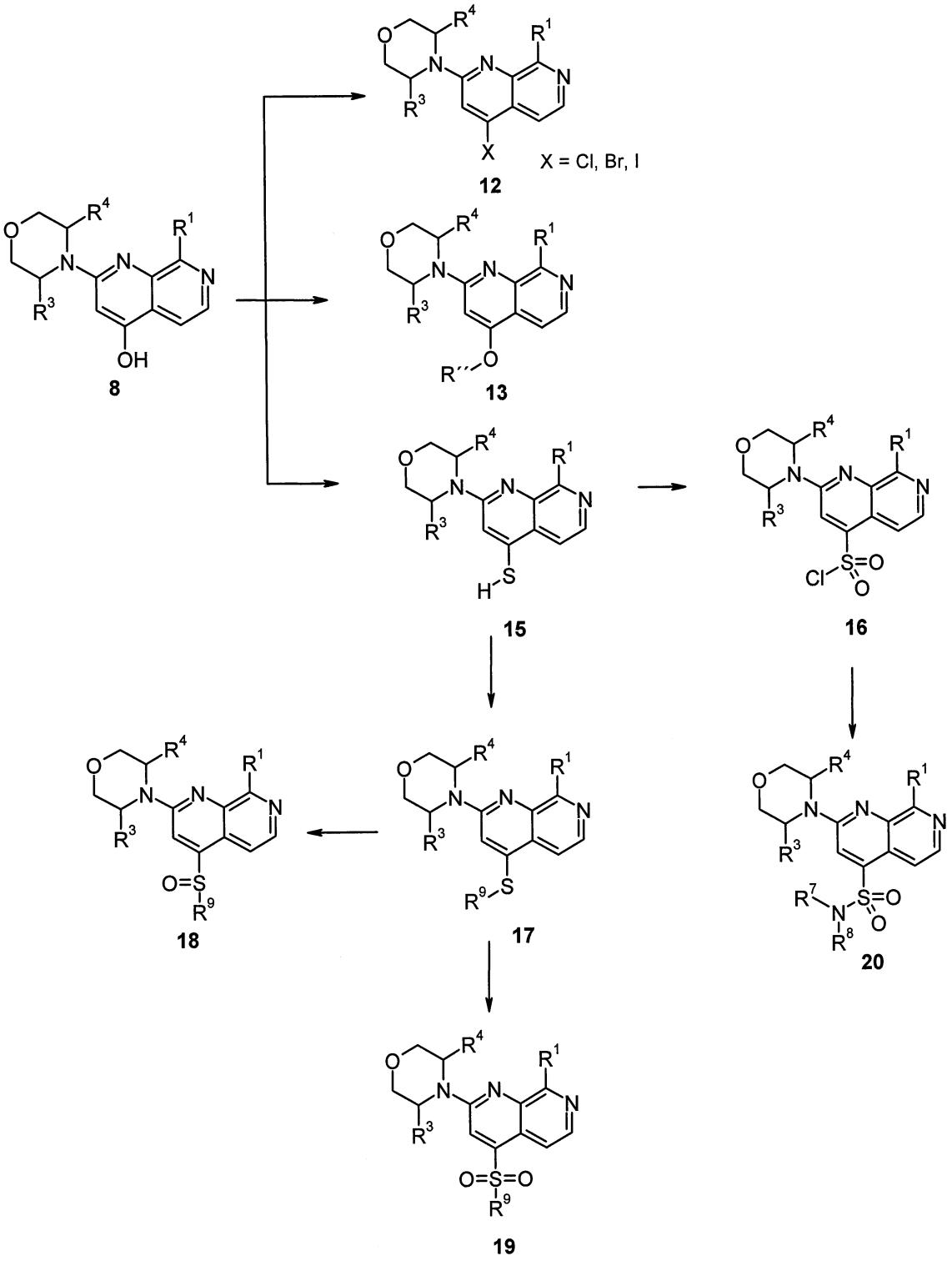
Ở bước tiếp theo, hydroxy-naphtyridin có công thức **8** được chuyển hóa thành clo-naphtyridin tương ứng **10**. Phản ứng này thường được thực hiện bằng cách sử dụng $POCl_3$ mà không cần dung môi bất kỳ khác. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao.

Các bước đối với trình tự tổng hợp để tạo ra naphtyridin có công thức **10** cũng có thể được đổi chỗ bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng tương tự đối với mỗi bước như đã mô tả trên đây. Ví dụ: **5 → 9 → 10**

Bước 8 → 11 (sơ đồ 2)

Tạo triflat

Hydroxy-naphtyridin có công thức chung **8** có thể được chuyển hóa thành triflat tương ứng có công thức **11**. Thông thường, hydroxy-naphtyridin **8** được phản ứng với chất phản ứng triflat hóa ví dụ như N-Phenylbis(triflometansulfonimit) cùng hoặc không cùng với bazơ trong dung môi hữu cơ, ví dụ như diclometan.



Sơ đồ 3: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung **12**, **13**, **18**, **19** và **20**, trong đó R^1, R^3, R^4, R^7, R^8 và R^9 có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên và R'' có nghĩa là C_1-C_6-alkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh. Ngoài ra, phần tử thế R^1 có thể mang một nhóm bảo vệ và sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 có thể đạt được trước và/hoặc sau phản ứng chuyển hóa được nêu

làm ví dụ. Những cải biến này có thể là việc đưa vào các nhóm bảo vệ hoặc việc tách loại các nhóm bảo vệ chẳng hạn. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Bước 8 → 12 (sơ đồ 3)

Chuyển hóa hydroxy thành halogen (F, Br, Cl, I)

Sự chuyển hóa của hydroxy-naphtyridin **8** thành hợp chất halogen có công thức **12** có thể được tiến hành (đối với halogen = Cl) ví dụ bằng cách sử dụng chất phản ứng clo hóa như triclophosphat cùng hoặc không cùng với dung môi hữu cơ. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ cao. Đối với trường hợp halogen = Br, các chất phản ứng như phospho tribromua hoặc phospho oxytribromua có thể được sử dụng. Đối với halogen = F, xem tài liệu *J. of Org. Chem.,* **2013,** *78,* 4184 – 4189 chẳng hạn. Đối với halogen = I, xem *Journal of Organic Chemistry,* **2009,** *74,* 5111 – 5114 và các tài liệu tham khảo trong đó chẳng hạn.

Bước 8 → 13 (sơ đồ 3)

Chuyển hóa hydroxy thành ete

Hydroxy-naphtyridin có công thức **8** có thể được chuyển hóa thành ete tương ứng có công thức chung **13**, trong đó R'' là C_1-C_6-alkyl hoặc heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng halogenua (tốt hơn là Cl, Br hoặc I), tosylat, mesylat hoặc triflat. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi ví dụ như axetonitril, DMF hoặc hỗn hợp gồm metanol và nước theo tỷ lệ 1:1. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ ví dụ như $CsCO_3$ hoặc K_2CO_3. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi tương ứng. Ngoài ra, phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn điểm sôi trong điều kiện có áp suất. Phản ứng này tốt hơn là được hoàn thành sau từ 1 đến 16 giờ.

Theo cách khác, ete có công thức chung **13** có thể được tổng hợp nhờ phản ứng

Mitsunobu từ rượu với sự có mặt của phosphin (ví dụ như triphenylphoshin) và azodicarboxylat (chẳng hạn diisopropyl azodicarboxylat) trong dung môi ví dụ như THF.

Bước 8 → 15 (sơ đồ 3)

Chuyển hóa hydroxy thành thiol

Để chuyển hóa hydroxy-naphtyridin có công thức **8** thành thiol có công thức **15**, ví dụ, chất phản ứng Lawesson hoặc diphospho pentasulfua trong dung môi hữu cơ có thể được sử dụng. Thông thường, các phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ cao.

Bước 15 → 20 (sơ đồ 3)

Chuyển hóa thiol thành sulfonamit

Thiol có công thức chung **15** có thể được chuyển hóa thành sulfonamit tương ứng **20** nhờ hợp chất trung gian sulfonylclorua có công thức **16** theo cách tương tự với quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ, xem *European J. of Medicinal Chemistry* **2013,** *60,* 42-50 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 15 → 17 (sơ đồ 3)

Chuyển hóa thiol thành thioete

Thiol có công thức **15** có thể được alkyl hóa thành thioete **17** tương ứng. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng alkyl halogenua (tốt hơn là Cl, Br hoặc I), tosylat, mesylat, hoặc triflat. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi ví dụ như axetonitril, DMF hoặc hỗn hợp gồm metanol và nước theo tỷ lệ 1:1. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ ví dụ như $CsCO_3$ hoặc K_2CO_3. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi tương ứng. Ngoài ra, phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn điểm sôi trong điều kiện có áp suất. Phản ứng này tốt hơn là được hoàn thành sau từ 1 đến 16 giờ.

Bước 17 → 18 (sơ đồ 3)

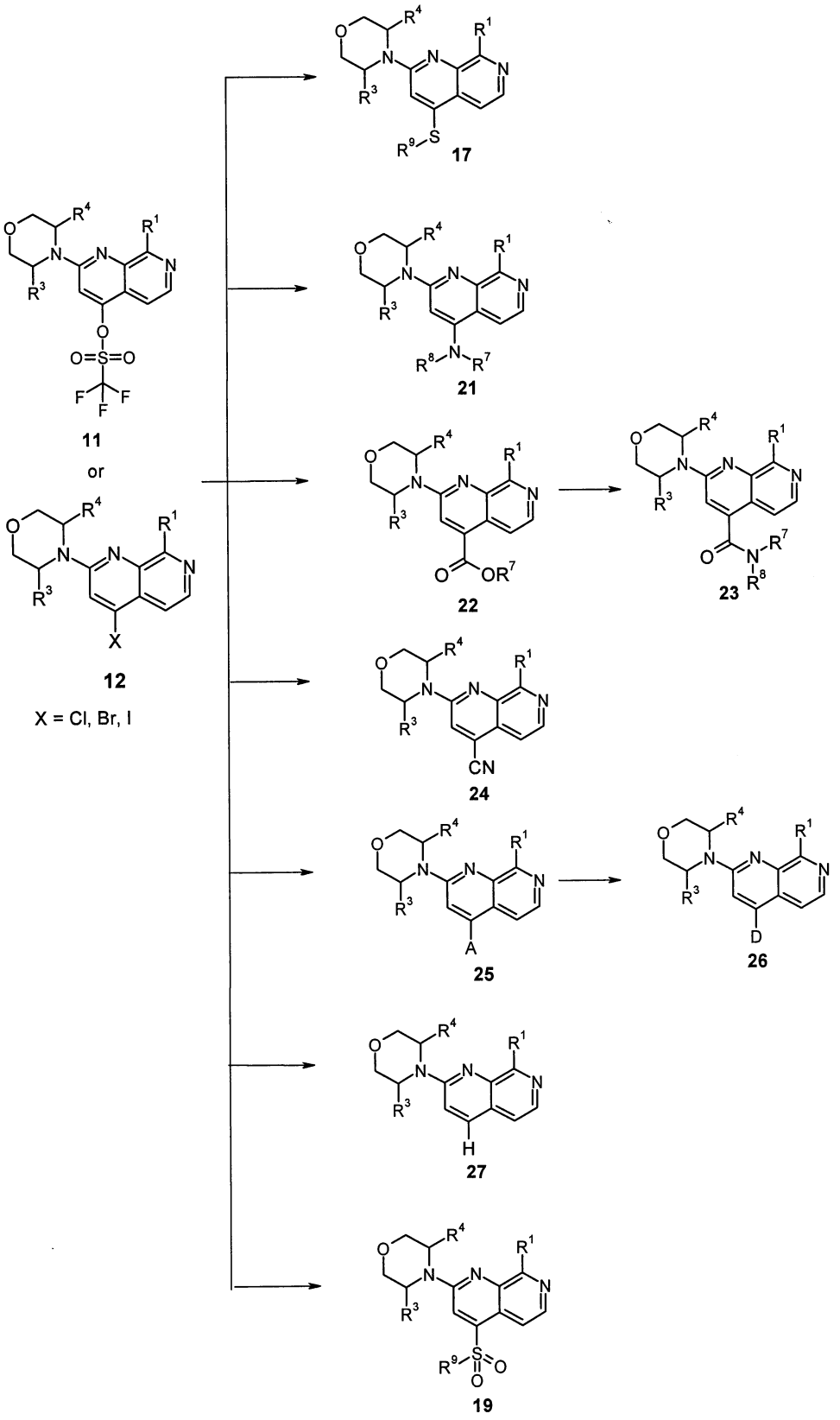
Chuyển hóa thioete thành sulfoxit

Thioete có công thức **17** có thể được oxy hóa thành sulfoxit tương ứng **18**. Thông thường chất phản ứng oxy hóa trong dung môi hữu cơ được sử dụng (ví dụ axit 3-clo-benzencarboperoxoic trong diclometan).

Bước 17 → 19 (sơ đồ 3)

Chuyển hóa thioete thành sulfon

Thioete có công thức chung **17** có thể được oxy hóa thành sulfoxit **19** tương ứng. Thông thường chất phản ứng oxy hóa trong dung môi hữu cơ được sử dụng (ví dụ axit 3-clo-benzencarboperoxoic trong diclometan).



Sơ đồ 4: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung **17**, **19**, **21**, **23**, **24**, **26** và **27**, trong đó R^1, R^3, R^4, R^7, R^8 và R^9 có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên. Nhóm A là C_2-C_6-alkenyl, C_5-C_6-xycloalkenyl hoặc heteroxycloalkenyl có 4 đến

10 cạnh và nhóm D là C_2-C_6-alkyl, C_5-C_6-xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh. Ngoài ra, phần tử thế R^1 có thể mang một nhóm bảo vệ và sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 có thể đạt được trước và/hoặc sau phản ứng chuyển hóa được nêu làm ví dụ. Những cải biến này có thể là việc đưa vào các nhóm bảo vệ hoặc việc tách loại các nhóm bảo vệ chẳng hạn. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene và P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Bước 12 → 17 (sơ đồ 4)

Chuyển hóa thành thioete

Hợp chất halogen có công thức chung **12** có thể được chuyển hóa thành thioete tương ứng có công thức chung **17** bằng cách thế ái nhân với thiol. Thông thường, bazơ ví dụ như KOtBu, NaH, xesi cacbonat, kali cacbonat trong dung môi hữu cơ ví dụ như *tert*-butanol, DMSO hoặc DMF được sử dụng. Thông thường, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ cao. Xem: *Journal of Medicinal Chemistry,* **2008 ,** *51,* 3466 – 3479 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 hoặc 12 → 21 (sơ đồ 4)

Phản ứng liên kết ngang C-N hoặc thế ái nhân

Hợp chất halogen có công thức chung **12** hoặc triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành amin tương ứng **21** bằng phản ứng liên kết ngang C-N. Thông thường, chất xúc tác kim loại, phối tử và bazơ trong dung môi hữu cơ được sử dụng. Để tham khảo, xem tài liệu: Chem. Soc. Rev., 2013, 42, 9283 hoặc "*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (2 Volume Set)", **2004** bởi Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) và các tài liệu tham khảo nêu trong đó.

Theo cách khác, hợp chất halogen có công thức chung **12** có thể được chuyển hóa thành amin tương ứng **21** nhờ phản ứng thế ái nhân. Thông thường, các amin ái nhân kết hợp với một bazơ (ví dụ trietylamin, bazơ Hünig, kali cacbonat) trong dung

môi hữu cơ (ví dụ iPrOH, DCM, DMSO, DMF) được sử dụng. Xem: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* **2011**, *21*, 5502 – 5505 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 hoặc 12 → 22 (sơ đồ 4)

Hydrocacbonyl hóa

Hợp chất halogen có công thức chung **12** hoặc triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành este tương ứng **22** bằng phản ứng cacbonyl hóa có xúc tác bởi kim loại. Thông thường, carbon monoxit và chất xúc tác paladi cùng hoặc không cùng với phối tử (ví dụ: paladi axetat / 1,3-bis-(diphenylphosphino)propan; bis-triphenylphosphin-paladi(II) clorua / triphenylphosphin), rượu dùng làm chất phản ứng ái nhân (ví dụ: metanol, etanol) trong dung môi hữu cơ (ví dụ: DMF, metanol, etanol) được sử dụng. Xem: *Journal of Medicinal Chemistry,* **2008,** *51,* 1649 – 1667 hoặc *Synthesis,* **2001**, *7*, 1098 – 1109 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 22 → 23 (sơ đồ 4)

Tạo amit

Este có công thức chung **22** có thể được chuyển hóa thành amit tương ứng có công thức chung **23**. Thông thường, amin được cho phản ứng kết hợp với bazơ (ví dụ như natri hydroxit hoặc magie metanolat) trong dung môi (ví dụ như metanol, isopropanol, nước). Theo cách khác, este **22** có thể được phản ứng với amin và n-butyllithi hoặc trimetyl nhôm trong dung môi hữu cơ (ví dụ như THF, toluen) để tạo thành amit có công thức **23**. Xem ví dụ *Chem. Commun.,* **2008,** 1100–1102 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Theo cách khác, este có công thức chung **22** có thể được thủy phân thành axit carboxylic tương ứng (bằng cách sử dụng ví dụ KOH, nước, metanol làm điều kiện thủy phân este) và cho phản ứng tiếp với amit tương ứng **23** trong điều kiện kết hợp amit cổ điển. Đối với điều kiện kết hợp amit bằng cách sử dụng axit carboxylic tự do và amin kết hợp với tác nhân hoạt hóa, xem tài liệu *Chem. Soc. Rev.,* **2009,** 38, 606–631 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 hoặc 12 → 24 (sơ đồ 4)

Tạo nitril

Hợp chất halogen có công thức chung **12** hoặc triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành nitril **24** tương ứng. Thông thường, chất xúc tác paladi và phối tử (ví dụ như 1,1'-bis-(diphenylphosphino)feroxen / tris-(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)), zinc (II) xyanua trong dung môi (ví dụ như N,N-dimetyl axetamit / nước) được sử dụng. Xem, ví dụ *Tetrahedron Letters,* **2006,** *47,* 3303 – 3305 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 hoặc 12 → 25 (sơ đồ 4)

Phản ứng liên kết ngang C-C

Hợp chất halogen có công thức chung **12** hoặc triflat có công thức chung **11** có thể được phản ứng với dẫn xuất axit boronic A-$B(OR)_2$ để thu được hợp chất có công thức **25**. Nhóm A là C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl. Dẫn xuất axit boronic có thể là axit boronic (R = –H) hoặc este của axit boronic, chẳng hạn isopropyl este của nó (R = $–CH(CH_3)_2$), tốt hơn là este được tạo dẫn xuất từ pinacol trong đó hợp chất trung gian axit boronic tạo thành 2-aryl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (R-R = $–C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$–). Nhóm A của dẫn xuất axit boronic có thể được che giấu bởi nhóm bảo vệ thích hợp bất kỳ (xem tài liệu Green, Wuts, *"Protective groups in organic synthesis"* **1999,** John Wiley & Sons). Nhóm bảo vệ tương ứng có thể được loại bỏ ở bước thích hợp bất kỳ của quá trình tổng hợp.

Phản ứng liên hợp được xúc tác bởi chất xúc tác paladi, chẳng hạn bởi chất xúc tác Pd(0) như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibenzylidenaxeton)-di-paladi(0) [$Pd_2(dba)_3$], hoặc bởi chất xúc tác Pd(II) như diclorobis(triphenylphosphin)-paladi(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], paladi(II) axetat và triphenylphosphin hoặc bởi [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi diclorua.

Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong hỗn hợp dung môi như 1,2-dimetoxyetan, dioxan, DMF, DME, THF, hoặc isopropanol với nước và với sự có mặt

của bazơ như kali cacbonat, natri bicacbonat hoặc kali phosphat.

(xem: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 và các tài liệu viện dẫn được nêu trong đó).

Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của dung môi. Hơn nữa, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao hơn điểm sôi trong điều kiện có áp suất. Phản ứng này tốt hơn là được hoàn thành sau từ 1 đến 36 giờ.

Bước 25 → 26 (sơ đồ 4)

Hydro hóa liên kết đôi

Các dẫn xuất chưa no có công thức **25** (trong đó nhóm A là C_2-C_6-alkenyl, C_5-C_6-xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh) có thể được hydro hóa thành dẫn xuất no tương ứng có công thức chung **26** (trong đó nhóm D là C_2-C_6-alkyl, C_5-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh). Thông thường, hydro (ở áp suất khí quyển hoặc áp suất cao hơn) được dùng kết hợp với chất xúc tác dị thể hoặc đồng thể, ví dụ như paladi trên than trong dung môi hữu cơ như etyl axetat, metanol hoặc axit axetic.

Bước 12 → 27 (sơ đồ 4)

Phản ứng loại halogen

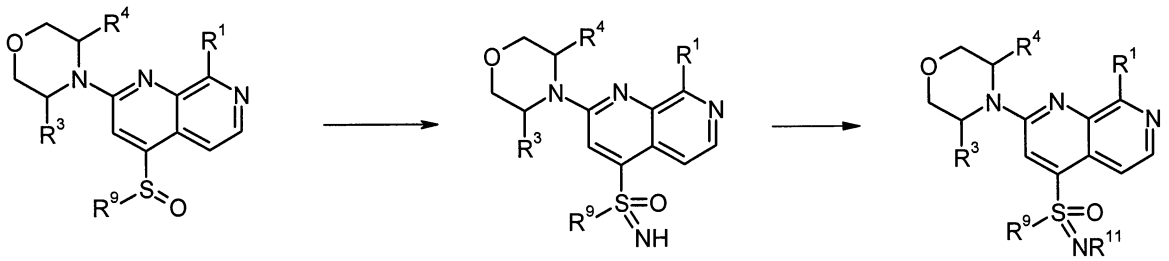
Halogenua có công thức chung **12** có thể được loại halogen ví dụ bằng phản ứng hydro hóa để thu được naphtyridin có công thức chung **27**. Thông thường, hydrogen (ở áp suất khí quyển hoặc áp suất cao hơn), bazơ ví dụ như trietylamin và chất xúc tác kim loại dị thể ví dụ như paladi trên than hoạt tính trong dung môi hữu cơ ví dụ như etanol, etyl axetat, axit axetic được sử dụng.

Bước 11 hoặc 12 → 19 (sơ đồ 4)

Phản ứng sulfonyl hóa

Halogenua có công thức chung **12** hoặc triflat có công thức chung **11** có thể được

chuyển hóa thành sulfon tương ứng có công thức chung **19** bằng cách phản ứng với muối natri của axit alkyl sulfinic hoặc muối natri của axit aryl sulfinic với bazơ ví dụ như 4-(N,N-dimetylamino)pyridin hoặc pyridin trong dung môi hữu cơ ví dụ như N,N-dimetyl-formamit. Thông thường, phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ cao. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện gián tiếp bởi đồng (xem ví dụ *European Journal of Medicinal Chemistry,* **2004** , *vol. 39,* 735 – 744).



18 **31** **38**

Sơ đồ 5: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung **38**, trong đó R^1, R^3, R^4, R^9 và R^{11} có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên. Ngoài ra, phần tử thế R^1 có thể mang một nhóm bảo vệ và sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 có thể đạt được trước và/hoặc sau phản ứng chuyển hóa được nêu làm ví dụ. Những cải biến này có thể là việc đưa vào các nhóm bảo vệ hoặc việc tách loại các nhóm bảo vệ chẳng hạn. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Bước 18 → 31 (sơ đồ 5)

Tạo sulfoximin

Sulfoxit **18** được chuyển hóa thành sulfoximin tương ứng **31** trong quy trình gồm hai bước. Thông thường, sulfoxit **18** được chuyển hóa thành hợp chất trung gian sulfoximin được bảo vệ bằng cách sử dụng quy trình đã nêu (*Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1305-1307 và các tài liệu tham khảo trong đó). Việc loại bảo vệ sulfoximin thành **31** được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ ví dụ như K_2CO_3 trong metanol. Các lựa chọn khác

để chuyển hóa sulfoxit **18** thành sulfoximin không được bảo vệ **31** là sử dụng axit hydrazoic được điều chế tại chỗ (chẳng hạn *ChemMedChem*, **2013**, *8*, 1021) hoặc sử dụng O-(mesitylensulfonyl)hydroxylamin (MSH) (chẳng hạn *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1239.

Bước 31 → 38 (sơ đồ 5)

Tạo nhóm chức nitơ cho sulfoximin

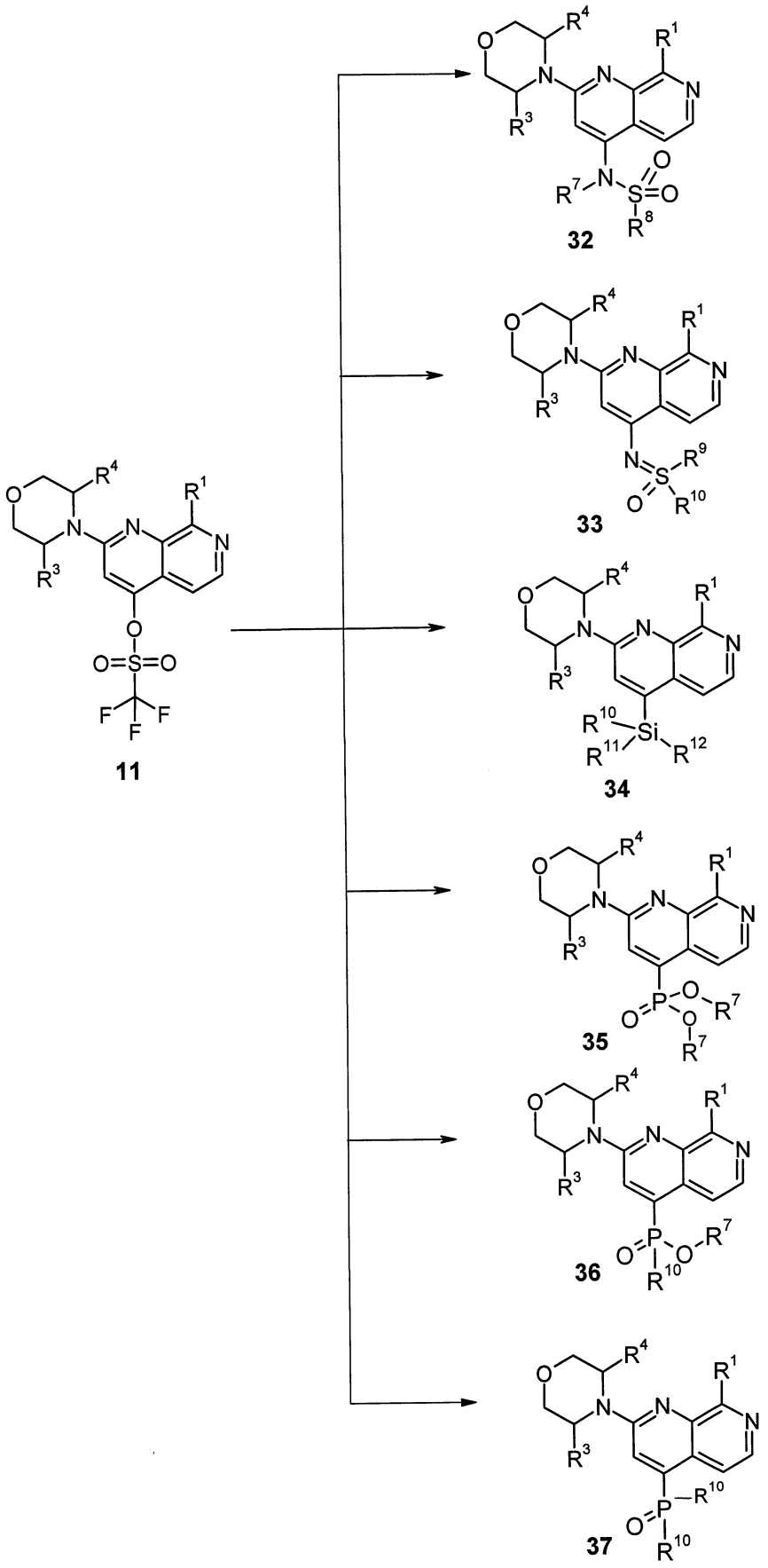
Việc tạo nhóm chức của nitơ cho sulfoximin có công thức chung **31** có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trước đây: Sulfoximin không được bảo vệ ở N có công thức **31** có thể được phản ứng để tạo ra dẫn xuất được tạo nhóm chức N có công thức **38**. Có nhiều phương pháp điều chế các sulfoximin được tạo nhóm chức-N bằng cách tạo nhóm chức nguyên tử nitơ của nhóm sulfoximin:

- Alkyl hóa: xem, ví dụ: a) U. Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. **1993**, 58, 1922; c) C. Bolm et al, Synthesis **2009**, 10, 1601.

- Phản ứng với các isoxyanat: xem, ví dụ: a) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. **1966**, 31, 3440; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B **1983**, 325; d) U. Lücking et al, US2007/0191393.

- Phản ứng với các cloformiat: xem, ví dụ: a) P.B. Kirby et al, DE2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. **1978**, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO2005/37800.

- Phản ứng với bromoxyan: xem, ví dụ: a) D. T. Sauer et al, Inorganic Chemistry **1972**, 11, 238; b) C. Bolm et al, Org. Lett. **2007**, 9, 2951; c) U. Lücking et al, WO 2011/29537.



Sơ đồ 6: Quy trình điều chế hợp chất có công thức chung **32**, **33**, **34**, **35**, **36** and **37**,

trong đó R^1, R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} có nghĩa như đã nêu đối với công thức chung (I) nêu trên. Ngoài ra, phần tử thế R^1 có thể mang một nhóm bảo vệ và sự hoán chuyển của phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế R^1 có thể đạt được trước và/hoặc sau phản ứng chuyển hóa được nêu làm ví dụ. Những cải biến này có thể là việc đưa vào các nhóm bảo vệ hoặc việc tách loại các nhóm bảo vệ chẳng hạn. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực (ví dụ, xem trong tài liệu T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Bước 11 → 32 (sơ đồ 6)

Triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành sulfonamit tương ứng **32** trong điều kiện xúc tác paladi tương tự như quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ xem *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16720 – 16734 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 → 33 (sơ đồ 6)

Triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành sulfoximin tương ứng **33** trong điều kiện xúc tác paladi tương tự như quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ xem US2001/144345.

Bước 11 → 34 (sơ đồ 6)

Triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành hợp chất sililat hóa tương ứng **34** trong điều kiện xúc tác paladi tương tự như quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ xem *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3785-3788 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 → 35 (sơ đồ 6)

Triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành phosphonat **35** trong điều kiện xúc tác paladi tương tự như quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ xem US2008/9465

Bước 11 → 36 (sơ đồ 6)

Triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành phosphinat **36** trong điều kiện xúc tác paladi tương tự như quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ xem *Adv. Synth. Cat.*, **2013**, *355*, 1361 – 1373 và các tài liệu tham khảo trong đó.

Bước 11 → 37 (sơ đồ 6)

Triflat có công thức chung **11** có thể được chuyển hóa thành phosphin oxit **37** trong điều kiện xúc tác paladi tương tự như quy trình nêu trong tài liệu. Ví dụ xem US2007/4648

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bảng sau liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong đoạn này, và trong phần Ví dụ.

Boc *tert*-butyloxycacbonyl
BuLi Butyllithi
conc. cô đặc
DCE Dicloetan
DCM Diclometan
DMAP N,N-Dimetylaminopyridin
DME Dimetoxyetan
DMF Dimetylformamit
DMSO Dimetyl sulfoxit
EA etyl axetat
EtOAc etyl axetat
EtOH Etanol
HPLC, LC sắc ký lỏng cao áp
h giờ
LiHMDS Lithi bis(trimetylsilyl)amit
KHMDS kali bis(trimetylsilyl)amit
KOtBU kali tert-butoxit
min phút
LCMS, LC-MS, LC/MS sắc ký lỏng–phổ khối

LDA Lithi diisopropylamit

MS phổ khối

NMR cộng hưởng từ hạt nhân

NMO N-metylmorpholin-N-oxit

NaHMDS natri bis(trimetylsilyl)amit

PE ete dầu mỏ

$Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-Bis-diphenylphosphino-feroxen]paladi(II) diclorua

Rac Raxemat

R_f Hệ số giảm tốc

R_t Thời gian lưu

sat. bão hòa

rt, RT nhiệt độ trong phòng

TFA axit trifloaxetic

THF Tetrahydrofuran

TLC sắc ký lớp mỏng

Tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng ACD/Name Batch Version 12.01 hoặc Autonom 2000.

Tất cả các chất phản ứng, mà quá trình tổng hợp nó không được mô tả trong phần thí nghiệm, có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp như đã mô tả trong các tài liệu tham khảo.

Các phương pháp phân tích

Phương pháp LC-MS 1:

cột: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3 cm x 2,1 mm

nhiệt độ cột: 30°C

thể tích bơm: 1 µl

phát hiện: MM-ES + APCI +DAD (254 nm)

điện thế phân đoạn: 50 V

khoảng khối : 80-800 m/z

pha động A: nước / 0,1% axit formic

pha động B: metanol / 0,1% axit formic

thời gian trễ của hệ thống: 0,2 phút

gradient:

thời gian tính bằng phút	%A	%B	tốc độ dòng tính bằng ml/phút
1,0	95	5	0,8
4,0	0	100	0,8
5,0	0	100	0,8
6,0	95	5	0,8
6,5	95	5	0,8

Phương pháp LC-MS 2:

Loại thiết bị MS: Micromass Quatro Micro; loại thiết bị HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; cột: Chromolith Flash RP-18E 25-2 mm; pha động A: 0,0375% TFA trong nước, pha động B: 0,01875% TFA trong axetonitril; gradient: 0,0 phút 100% A → 1,0 phút 95% A →3,0 phút 95% A → 3,5 phút 5% A → 3,51 phút 5% A → 4,0 phút 95% A; tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; nhiệt độ cột: 50 °C; Phát hiện UV: 220 nm & 254 nm.

Phương pháp LC-MS 3:

Hệ thống: MS (LBA639)

Binary Solvent Manager

Sample Manager

Organizer

Column Manger

PDA

ELSD

Thể tích bơm: 1 µl

Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm

Rửa giải A1: H2O + 0,1%Vol. HCOOH (99%)

A2: H2O + 0,2%Vol. NH3 (32%)

B1: Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút

Nhiệt độ: 60°C

Gradient rửa giải A1 + B1: 0-1,6 phút 1-99% B1; 1,6-2,0 phút 99% B1

Phương pháp LC-MS 4:

Thiết bị MS: Waters ZQ; Thiết bị HPLC: Waters UPLC Acquity; cột: Acquity BEH C18 (Waters), 50mm x 2,1mm, 1,7µm; rửa giải A: nước +0,1% thể tích axit formic, rửa giải B: axetonitril (Lichrosolv Merck); gradient: 0,0 phút 99% A-1,6 phút 1% A-1,8 phút 1% A - 1,81 phút 99% A - 2,0 phút 99 % A; nhiệt độ: 60°C; tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; phát hiện UV PDA 210-400nmnm – cùng với chiều dài bước sóng cố định 254 nm; MS ESI (+), vùng quét 170-800 m/z

Phương pháp HPLC điều chế

Tinh chế tự động: điều kiện axit

Hệ thống:	Hệ thống Waters Autopurification: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Cột:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Dung môi:	A = H_2O + 0,1% thể tích HCOOH (99%)
	B = MeCN
Gradien:	0,00 – 0,50 phút 5% B, 25 ml/phút 0,51 – 5,50 phút 10-100% B, 70 ml/phút 5,51 – 6,50 phút 100% B, 70 ml/phút
Nhiệt độ:	RT
Dung dịch:	tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF
Bơm:	1 x 2,5 ml
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

Tinh chế tự động: điều kiện bazơ

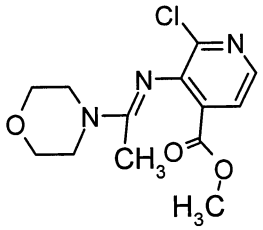
Hệ thống:	Hệ thống Waters Autopurification: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Cột:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Dung môi:	A = H_2O + 0,2% thể tích NH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradien:	0,00 – 0, 50 phút 5% B, 25ml/phút 0,51 – 5,50 phút 10-100% B, 70 ml/phút 5,51 – 6,50 phút 100% B, 70ml/phút
Nhiệt độ:	RT
Dung dịch:	tối đa 250 mg / tối đa 2,5 mL DMSO hoặc DMF
Bơm:	1 x 2,5 ml
Phát hiện:	Khoảng quét DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, khoảng quét 160-1000 m/z

<u>Điều chế các hợp chất trung gian</u>

Hợp chất trung gian-1

Bước a:

Metyl-2-clo-3-[1-morpholin-4-yleth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat

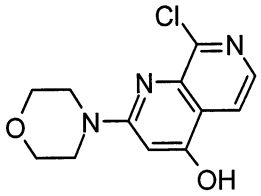


Trong môi trường argon và ở nhiệt độ 0°C, bổ sung 2,44 ml (25,40 mmol) phosphorus oxyclorua vào dung dịch chứa 2,17 ml (18,8 mmol) *N*-axetylmorpholin trong 12 ml dicloetan tuyệt đối. Khuấy dung dịch màu vàng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, bổ sung 1,75 g (9,39 mmol) metyl 3-amino-2-cloisonicotinat vào. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Cất loại dicloetan. Không cần xử lý, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột [Puriflash silica gel 60 (80 g, 30 µm); etyl axetat/metanol 1:1, (300 ml)]. Theo cách này, thu được metyl 2-clo-3-[1-morpholin-4-yleth-(*E*)-

ylideneamino]isonicotinat với hiệu suất 2,5 g (89% theo lý thuyết) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,79-1,84 (2H), 2,14 (3H), 3,66-67 (4H), 3,88-3,91 (4H), 3,93 (3H), 7,77 (1H), 8,56 (2H).

Bước b:

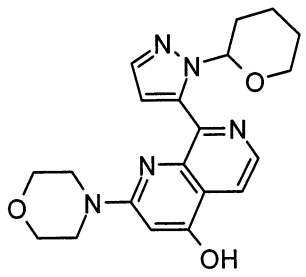
8-clo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol



Trong môi trường khí argon và ở 0°C, bổ sung nhỏ giọt 20,1 ml (20,1 mmol) lithi bis(trimetylsilyl)amit vào dung dịch chứa 2,0 g (6,7 mmol) metyl 2-clo-3-[1-morpholin-4-yleth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat trong 20 ml *N,N*-dimetylformamit khan. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Để xử lý, bổ sung 2 ml nước vào và cô đặc hỗn hợp. Phần cặn được đưa đi sắc ký [Puriflash silica gel 60 (80 g, 30 µm), etyl axetat/metanol 1:1 (500 ml)]. Phân lập được 1,16 g (65% theo lý thuyết) 8-clo-2-morpholin-4-yl-[1,7]naphtyridin-4-ol ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,63-3,65 (4H), 3,72-3,74 (4H), 6,62 (1H), 7,73 (1H), 7,98 (1H), 11,62 (1H).

Hợp chất trung gian-2

2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol

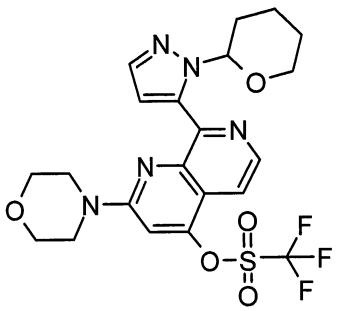


Trong môi trường argon, 244 mg (0,30 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) và 650 mg (2,00 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 556 mg (2,00 mmol)

1-(tetrahydropyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol và 266 mg (1,00 mmol) 8-clo-2-morpholin-4-yl-[1,7]naphtyridin-4-ol trong 4,0 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng màu nâu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột [silica gel 60 (30 g); etyl axetat (200 ml)]. Theo cách này, phân lập được 206 mg (54% theo lý thuyết) 2-morpholin-4-yl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol ở dạng dầu màu vàng. LCMS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 382,3, R_t = 3,0 phút.

Hợp chất trung gian-3

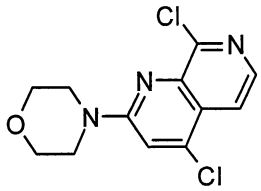
2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl-triflometansulphonat



Trong môi trường argon, bổ sung 25 µl (0,15 mmol) diisopropyletylamin vào dung dịch chứa 28 mg (0,07 mmol) 2-morpholin-4-yl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol và 39 mg (0,11 mmol) *N*-phenylbis(triflometansulphonimit) trong 3,0 ml diclometan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng màu nâu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột [silica gel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Phân lập được 34 mg (88% theo lý thuyết) 2-morpholin-4-yl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,48-1,52 (1H), 1,63-1,71 (2H), 2,04-2,10 (2H), 2,48-2,54 (1H), 3,62-3,75 (4H), 3,80-3,83 (4H), 3,92 (1H), 6,04-6,06 (1H), 6,96 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H).

Hợp chất trung gian-4

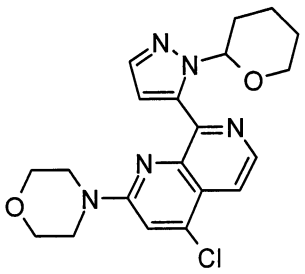
4,8-diclo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin



3 g (11,3 mmol) 8-clo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol được tạo huyền phù trong 10 ml (107 mmol) phospho oxyclorua, và khuấy hỗn hợp ở 95°C trong 3 giờ. Dung dịch màu nâu trong suốt được tạo thành. Để xử lý, hỗn hợp được điều chỉnh cẩn thận, có làm lạnh bằng đá, đến độ pH 8 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 5N. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 50 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Chất rắn màu nâu thu được được nghiền với 10 ml metanol, được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 2,48 g (77% theo lý thuyết) 4,8-diclori-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 284,2, R_t = 3,53 phút.

Hợp chất trung gian-5

4-clo-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

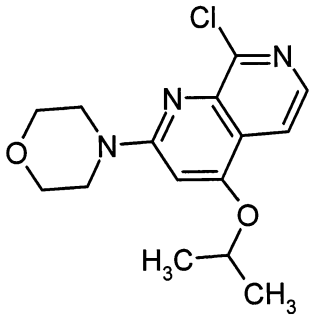


Trong môi trường argon, 813 mg (0,7 mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 2,92 g (21,1 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 2 g (7,04 mmol) 4,8-diclo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin và 2,94 g (10,56 mmol) 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong 30 ml dimetoxyetan và 3 ml nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Để xử lý, bổ sung 20 ml dung dịch natri bicacbonat vào hỗn hợp. Lọc chất rắn kết tủa và rửa bằng 5 ml nước. Thu được 2 g (71% theo lý thuyết) 4-clo-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z:

$[M+H]^+ = 400,3$, $R_t = 3,62$ phút.

Hợp chất trung gian-6

8-clo-4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin



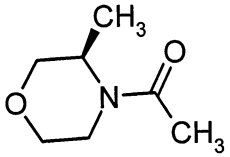
Huyền phù chứa 8-clo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol (2,66 g, 10 mmol), 2-iodopropan (2 ml, 20 mmol) và kali cacbonat (1,66 g, 12 mmol) trong axetonitril (100 ml) được khuấy trong 8 giờ ở 85°C. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong nước (30 ml) và diclometan (50 ml). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng diclometan (3x 30 ml). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm.

Phần cặn được kết tinh từ metanol (10 ml) và được làm khô. Thu được 2g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,38 (6H), 3,67 - 3,82 (8H), 4,99 - 5,12 (1H), 6,83 (1H), 7,68 (1H), 7,99 (1H).

Hợp chất trung gian-7

Bước a:

1-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)etanon

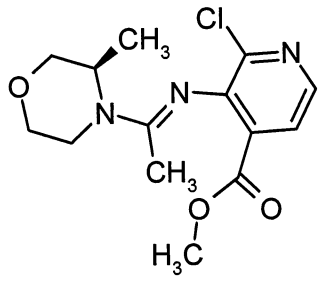


12,8 g (127 mmol) (*R*)-3-metylmorpholin và 52,7 g (381 mmol) kali cacbonat được tạo huyền phù trong 300 ml diclometan, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, bổ sung 19,9 g (254 mmol) axetyl clorua và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Giám sát quá trình chuyển hóa bằng NMR. Để xử lý, chất rắn

kết tủa được lọc hút và rửa bằng 200 ml diclometan. Dung dịch nước cái được cô đặc đến khô. Phân lập được 17,19 g (95% theo lý thuyết) 1-[(*R*)-3-metylmorpholin-4-yl]etanon ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Bước b:

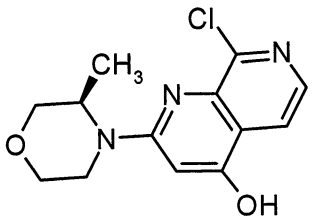
Metyl 2-clo-3-[1-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)eth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat



Trong môi trường khí argon và ở nhiệt độ 0°C, bổ sung 17,1 ml (188 mmol) phospho oxyclorua vào dung dịch chứa 9,00 g (62,8 mmol) 1-[(*R*)-3-metylmorpholin-4-yl]etanon trong 78 ml 1,2-dicloetan tuyệt đối. Khuấy dung dịch màu vàng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, bổ sung 11,7 g (62,8 mmol) metyl 3-amino-2-cloisonicotinat vào. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 1 giờ, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và vào ngày tiếp theo ở 80°C trong 5 giờ nữa. 1,2-Dicloetan được lọc khỏi. Để xử lý, hỗn hợp được xử lý trong 200 ml diclometan và 100 ml nước, natri cacbonat được bổ sung từ từ và từng chút một vào đồng thời khuấy mạnh (pH = 9) và hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 250 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Theo cách này, thu được metyl 2-clo-3-[1-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)eth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat với hiệu suất 19,5 g (100% theo lý thuyết) ở dạng dầu màu nâu, dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). LC-MS (phương pháp 1): Rt = 0,23 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 312,2 [M+H]+.

Bước c:

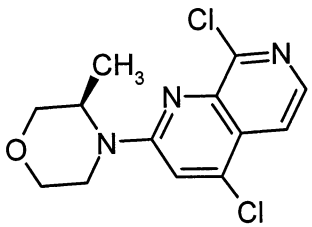
8-clo-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol



Trong môi trường khí argon và ở 0°C, dung dịch chứa 31,4 g (187 mmol) lithi bis(trimetylsilyl)amit được hòa tan trong 250 ml tetrahydrofuran khan được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 15 phút vào dung dịch chứa 19,5 g (62,8 mmol) metyl 2-clo-3-[1-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)eth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat trong 600 ml tetrahydrofuran khan. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Để xử lý, bổ sung cẩn thận 50 ml nước vào và cô đặc hỗn hợp đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý phần cặn trong 600 ml dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bốn lần, mỗi lần bằng 200 ml diclometan/isopropanol (4:1). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và, trong điều kiện áp suất giảm, được cô đặc đến khô. Cặn được tái kết tinh từ 250 ml axetonitril (7,56 g). Dịch nước cái được cô đặc và phần cặn được tái kết tinh lại từ 125 ml axetonitril (3,65 g). Phân lập được 11,2 g (64% theo lý thuyết, phân đoạn thứ nhất, trong suốt) và 2,63 g (14% theo lý thuyết, phân đoạn thứ hai, độ tinh khiết xấp xỉ 90%, dung dịch nước cái đã được cô đặc) 8-clo-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol ở dạng chất rắn màu cam vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,41 (1H), 6,59 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,59 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,05 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 280,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian-8

4,8-diclo-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-1,7-naphtyridin

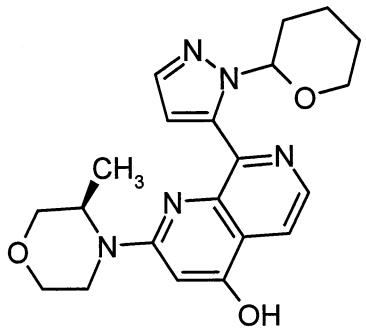


0,50 g (1,8 mmol) 8-clo-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol được tạo huyền phù trong 1,6 ml (17 mmol) phospho oxyclorua, và khuấy hỗn hợp ở

95°C trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó đặt trong chậu đá. Dập tắt cẩn thận phản ứng bằng cách bổ sung nhỏ giọt NaOH (3N) đến độ pH 9. Chiết pha nước 3 lần bằng CH_2Cl_2. Làm khô lớp hữu cơ (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó, hỗn hợp thô được khuấy với MeOH và được lọc. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C. Thu được hợp chất mong muốn mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 3,19 - 3,31 (1H), 3,50 (1H), 3,61 - 3,69 (1H), 3,74 - 3,81 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,57 - 4,67 (1H), 7,77 - 7,81 (2H), 8,14 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 299, R_t = 1,24 phút.

Hợp chất trung gian-9

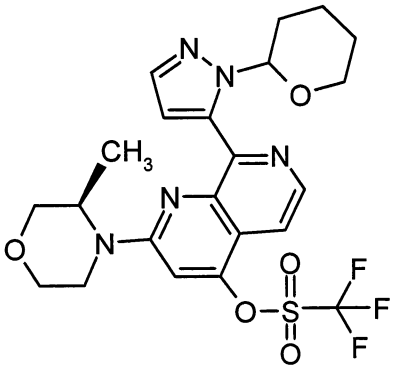
2-[((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol



Trong môi trường argon, 146 mg (0,18 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) và 2,33 g (7,15 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 500 mg (1,79 mmol) 8-clo-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol và 746 mg (2,68 mmol) 1-(tetrahydropyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong 7,5 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng màu nâu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột [silica gel 60 (30 g); etyl axetat (200 ml)]. Theo cách này, phân lập được 506 mg (72% theo lý thuyết) 2-[(*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol ở dạng dầu màu vàng. LCMS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 396,3, R_t = 3,11 phút.

Hợp chất trung gian-10

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat

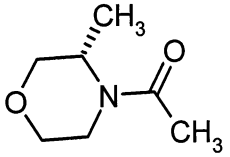


Trong môi trường argon, dung dịch chứa 4,81 g (11,74 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol, 6,43 g (18 mmol) N-Phenylbis(triflometansulfonimit) và 4,18 ml (24 mmol) N,N-Diisopropyletylamin trong 100 ml diclometan tuyệt đối được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Cất loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được đưa đi sắc ký hai lần [silica gel 60 (400 g); diclometan / metanol, 98 : 2/ etyl axetat]. Thu được 2,6 g hợp chất nêu ở đề mục này (42 % theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: [M+H]+ = 528,2, Rt = 4,00 phút.

Hợp chất trung gian-11

Bước a:

1-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)etanon

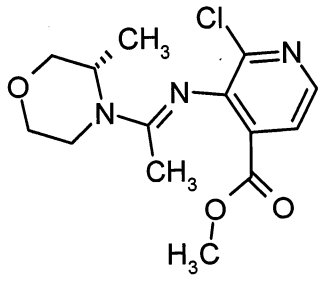


12,8 g (127 mmol) (*S*)-3-metylmorpholin và 52,7 g (381 mmol) kali cacbonat được tạo huyền phù trong 300 ml diclometan, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, 19,9 g (254 mmol) axetyl clorua được bổ sung đồng thời làm lạnh bằng chậu đá và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Kali cacbonat được lọc hút và được rửa. Bổ sung 43 ml (248 mmol) *N,N*-diisopropyletylamin vào dung dịch nước cái đồng thời làm lạnh trong chậu đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng

trong 1 giờ. Dung dịch được rửa ba lần, mỗi lần bằng 200 ml nước, làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phân lập được 9,39 g (69% theo lý thuyết) 1-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)etanon ở dạng dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,23-1,35 (3H), 2,04-2,08 (3H), 2,98 (1/2H), 3,40-3,49 (2H), 3,53-3,60 (1H), 3,66-3,69 (1H), 3,79 (1/2H), 3,87 (1H), 4,24 (1/2H), 4,56 (1/2H).

Bước b:

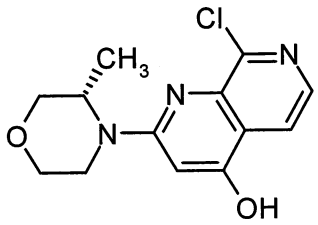
metyl 2-clo-3-[1-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)eth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat



Trong môi trường khí argon và ở nhiệt độ 0°C, 18,3 ml (197 mmol) phosphorus oxyclorua được bổ sung vào dung dịch chứa 9,39 g (65,6 mmol) 1-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)etanon trong 83 ml 1,2-dicloetan tuyệt đối. Khuấy dung dịch màu vàng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, bổ sung 12,37 g (65,6 mmol) metyl 3-amino-2-cloisonicotinat vào. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 5 giờ. Cất loại 1,2-dicloetan. Để xử lý, hỗn hợp được xử lý trong 200 ml diclometan và 100 ml nước, đồng thời khuấy mạnh, bằng cách bổ sung từ từ và từng hút một natri cacbonat rắn vào, độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 9 và tiếp theo hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 250 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Theo cách này, thu được metyl 2-clo-3-[1-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)eth-(*E*)-ylideneamino]isonicotinat với hiệu suất 19,2 g (94% theo lý thuyết) ở dạng dầu màu nâu, dầu này được phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,37 (3H), 1,78 (3H), 3,35 (1H); 3,58 (1H), 3,72-3,75 (3H), 3,83 (3H), 3,95 (1H), 4,28 (1H), 7,52 (1H), 8,01 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 0,23 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 312,2 $[M+H]^+$.

Bước c:

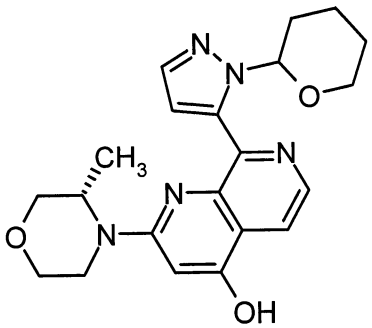
8-clo-2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol



Trong môi trường khí argon ở 0°C, dung dịch chứa 30,8 g (184 mmol) lithi bis(trimetylsilyl)amit được hòa tan trong 250 ml tetrahydrofuran khan được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 15 phút vào dung dịch chứa 19,2 g (61,5 mmol) metyl 2-clo-3-[1-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)eth-(E)-ylideneamino]isonicotinat trong 600 ml tetrahydrofuran khan. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Để xử lý, bổ sung cẩn thận 50 ml nước vào và cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý phần cặn trong 600 ml dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bốn lần, mỗi lần bằng 200 ml diclometan/isopropanol (4:1). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, được lọc và, trong điều kiện áp suất giảm, được cô đặc đến khô. Cặn được tái kết tinh từ 250 ml axetonitril (5,7 g). Dịch nước cái được cô đặc và phần cặn được tái kết tinh lại từ 125 ml axetonitril (5,0 g). Phân lập được 10,7 g (62% theo lý thuyết, phân đoạn thứ nhất, trong suốt) và 4,53 g (24% theo lý thuyết, phân đoạn thứ hai, độ tinh khiết xấp xỉ 90%, dung dịch nước cái đã được cô đặc) 8-clo-2-((S)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol ở dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,21 (3H), 3,18 (1H), 3,49 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,98 (1H), 4,15 (1H), 4,40 (1H), 6,60 (1H), 7,72 (1H), 7,97 (1H), 11,6 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,05 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 280,2 $[M+H]^+$.

Bước d:

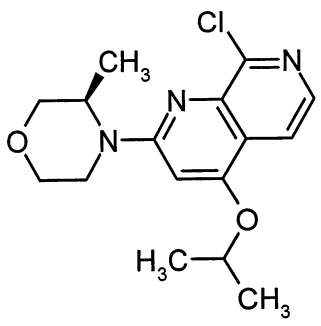
2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol



Trong môi trường argon, 583 mg (0,75 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) và 9,31 g (28,6 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 2,00 g (7,15 mmol) 8-clo-2-((*S*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol và 2,98 g (10,7 mmol) pinacol este của axit 1-(tetrahydropyran-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-boronic trong 80 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Hỗn hợp phản ứng được loại khí ba lần và được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Sau đó, theo LC/MS, sự chuyển hóa là không hoàn toàn và không có sự chuyển hóa tiếp (chất ban đầu:sản phẩm bằng khoảng 40:60), 2 g pinacol este của axit 1-(tetrahydropyran-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazole-5-boronic nữa, 200 mg phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) và 3 g xesi cacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng và khuấy hỗn hợp ở 85°C trong 1 giờ. Cất loại dung môi và bổ sung 100 ml dung dịch amoni clorua bão hòa vào phần cặn. Pha nước được chiết bốn lần, mỗi lần bằng 100 ml diclometan/isopropanol 4:1. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (2 x 80 g, 50 µm); diclometan/metanol 96:4 đến 90:10]. Thu được 402 mg (13% theo lý thuyết) 2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol ở dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (3H), 1,44-1,61 (3H), 1,91-2,00 (2H), 2,32-2,40 (1H), 3,09-3,18 (1H), 3,21-3,28 (1H), 3,45 (1H), 3,60-3,76 (3H), 3,91-4,02 (2H), 4,30 (1H), 6,09 (1H), 6,59 (1H), 6,91 (1H), 7,59 (1H), 7,77 (1H), 8,33 (1H), 11,46 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,08 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 396,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian-12

8-clo-2-[(3*R*)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(propan-2-yloxy)-1,7-naphtyridin

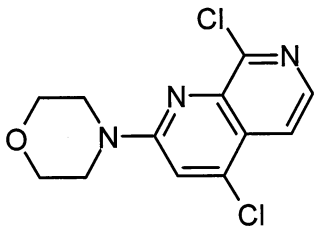


Bổ sung 2,96 g (21,5 mmol) kali cacbonat vào dung dịch chứa 5 g (18 mmol) 8-clo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol và 3,57 ml (36 mmol) 2-iodopropan trong 50 ml axetonitril khan. Khuấy huyền phù ở 85°C trong 2 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LCMS. 100 ml nước được bổ sung vào hỗn hợp. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 50 ml etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (80 g, 30 µm); etyl axetat (500 ml)]. Thu được 4 g (70% theo lý thuyết) 8-clo-2-[(3*R*)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(propan-2-yloxy)-1,7-naphtyridin ở dạng chất rắn màu be. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 322,2, R_t = 3,79 phút.

Hợp chất trung gian-13

Bước a:

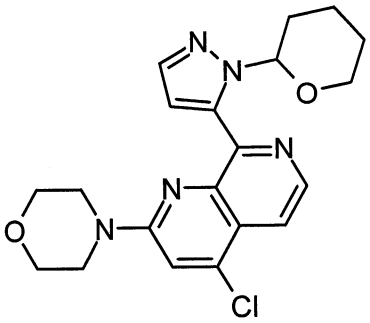
4,8-diclo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin



3 g (11,3 mmol) 8-clo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol được tạo huyền phù trong 10 ml (107 mmol) phospho oxyclorua, và khuấy hỗn hợp ở 95°C trong 3 giờ. Dung dịch màu nâu trong suốt được tạo thành. Để xử lý, hỗn hợp được điều chỉnh cẩn thận, có làm lạnh bằng đá, đến độ pH 8 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 5N. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 50 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Chất rắn màu nâu thu được được nghiền với 10 ml metanol, được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 2,48 g (77% theo lý thuyết) 4,8-diclori-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 284,2, R_t = 3,53 phút.

Bước b:

4-clo-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

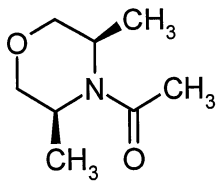


Trong môi trường argon, 813 mg (0,7 mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 2,92 g (21,1 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 2 g (7,04 mmol) 4,8-diclo-2-(morpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin và 2,94 g (10,56 mmol) 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong 30 ml dimetoxyetan và 3 ml nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Để xử lý, bổ sung 20 ml dung dịch natri bicacbonat vào hỗn hợp. Lọc chất rắn kết tủa và rửa bằng 5 ml nước. Thu được 2 g (71% theo lý thuyết) 4-clo-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 400,3, R_t = 3,62 phút.

Hợp chất trung gian-14

Bước a:

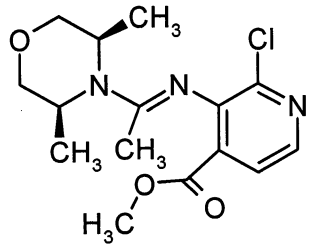
1-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]etanon



(3R,5S)-3,5-Dimetylmorpholin (0,50 g, 4,3 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong pyridin (8,6 mL, 0,11 mol, 25 đương lượng) và axetic anhydrit (4,0 mL, 42 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung. Khuấy phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 95% (0,64 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,22 (6H), 2,00 (3H), 3,44 (2H), 3,65 (2H), 4,00 (2H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 158, R_t = 0,57 phút.

Bước b:

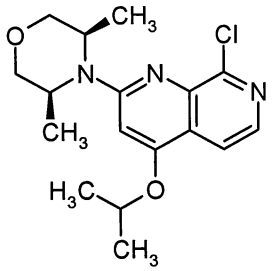
metyl 2-clo-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]etyliden}amino] isonicotinat



1-[(3R,5S)-3,5-Dimetylmorpholin-4-yl]etanon (0,54 g, 3,4 mmol, 2,3 đương lượng) được hòa tan trong DCE (2,7 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. $POCl_3$ (0,46 mL, 4,3 mmol, 3,3 đương lượng) được bổ sung từ từ vào và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, metyl 3-amino-2-cloisonicotinat (0,28 g, 1,5 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung làm một lần và khuấy hỗn hợp ở 80°C. Sau 6 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và được rửa ba lần bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient: 100% hexan đến 100% EtOAc). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 58% (0,28 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (3H), 1,33 (3H), 1,77 (3H), 3,56 (2H), 3,72 (2H), 3,77 (3H), 4,06 - 4,24 (2H), 7,56 (1H), 8,01 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 326, R_t = 0,85 phút.

Bước c:

8-clo-2-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-1,7-naphtyridin



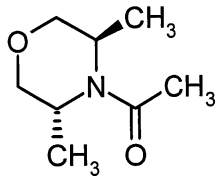
Metyl 2-clo-3-[(E)-{1-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]etyliden}amino]-isonicotinat (0,28 g, 0,86 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong THF khan (6 mL)

trong khí quyển trơ (Argon). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa LiHMDS (1,0 M trong THF, 2,5 mL, 2,6 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dập tắt bằng H_2O và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. 8-clo-2-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,36 g) thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. CH_3CN (10 mL) được bổ sung vào 8-clo-2-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,20 g, 0,68 mmol, 1 đương lượng). 2-iodopropan (0,13 mL, 1,4 mmol, 2 đương lượng) và K_2CO_3 (0,14 g, 0,81 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào huyền phù này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 16h. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và được rửa ba lần bằng H_2O. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất 60 % qua hai bước. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,31 (6H), 1,39 (6H), 3,64 (2H), 3,83 (2H), 4,54 (2H), 5,04 (1H), 6,66 (1H), 7,68 (1H), 7,97 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 336, R_t = 1,39 phút.

Hợp chất trung gian-15

Bước a:

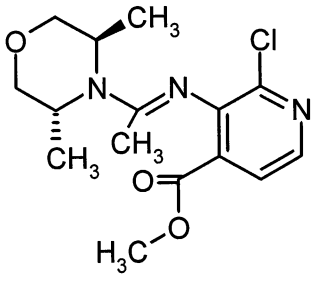
1-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]etanon



(3R,5R)-3,5-Dimetylmorpholin (0,50 g, 4,3 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong pyridin (8,6 mL, 0,11 mmol, 25 đương lượng) và axetic anhydrit (4,0 mL, 0,42 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung. Khuấy phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất định lượng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,26 (6H), 2,00 (3H), 3,43 - 3,59 (2H), 3,83 - 3,97 (4H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 158, R_t = 0,56 phút.

Bước b:

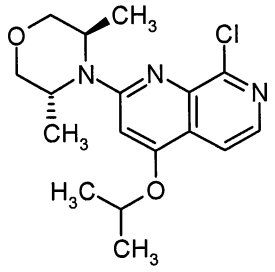
metyl 2-clo-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]etyliden}amino] isonicotinat



1-[(3R,5R)-3,5-Dimetylmorpholin-4-yl]etanon (0,70 g, 4,4 mmol, 2,3 đương lượng) được hòa tan trong DCE (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C. $POCl_3$ (0,59 mL, 6,4 mmol, 3,3 đương lượng) được bổ sung từ từ vào và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, metyl 3-amino-2-cloisonicotinat (0,36 g, 1,9 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung làm một lần và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 48 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết ba lần bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient: 100% hexan đến 100% EtOAc). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 18% (0,12 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,26 (3H), 1,33 (3H), 1,79 (3H), 3,55 (2H), 3,77 (3H), 3,89 - 4,00 (4H), 7,54 - 7,58 (1H), 8,02 - 8,06 (1H).

Bước c:

8-clo-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-1,7-naphtyridin



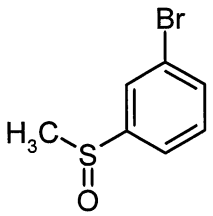
Metyl 2-clo-3-[(E)-{1-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]etyliden}amino]-isonicotinat (0,12 g, 0,36 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong THF khan (2,5 mL) trong khí quyển trơ (Argon). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và dung dịch chứa LiHMDS (1,0 M trong THF, 1,1 mL, 1,1 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được

dập tắt bằng H_2O và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. 8-clo-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol thô (0,36 g) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. CH_3CN (6,8 mL) được bổ sung vào 8-clo-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,14 g, 0,46 mmol, 1 đương lượng). 2-iodopropan (0,10 mL, 0,90 mmol, 2 đương lượng) và K_2CO_3 (74 mg, 0,55 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào huyền phù này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 48 h. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng H_2O, được chiết ba lần bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất 52% qua hai bước (81 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (6H), 1,39 (6H), 3,58 - 3,64 (2H), 3,99 - 4,04 (2H), 4,17 - 4,25 (2H), 4,97 - 5,07 (1H), 6,85 (1H), 7,73 (1H), 8,06 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 336, R_t = 1,38 phút.

Hợp chất trung gian-16

Bước a:

1-bromo-3-(metylsulfinyl)benzen

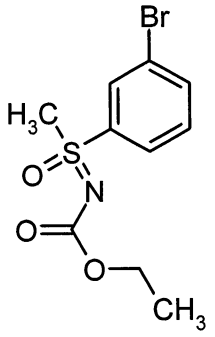


Bổ sung $FeCl_3$ (1,2 g, 7,4 mmol) vào dung dịch chứa (3-bromophenyl)(metyl)sulfan (50,0 g, 0,246 mol) trong CH_3CN (500 mL) đồng thời khuấy. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó làm lạnh đến 0 °C. H_5IO_6 (62,0 g, 0,272 mol) được bổ sung làm nhiều lần và sau đó khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 1 h. TLC (PE: EA = 3: 1, R_f = 0,4) chỉ ra hầu hết chất ban đầu được dùng hết. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1,0 L) và được chiết bằng EA (300 mL x 3). Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1-bromo-3-(metylsulfinyl)benzen (55,0 g) ở dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế

thêm.

Bước b:

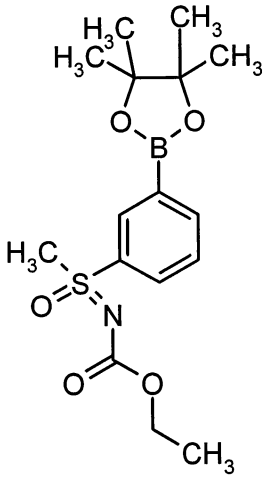
1-bromo-3-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)



Bổ sung cẩn thận $PhI(OAc)_2$ (122,0 g, 0,378 mol) vào huyền phù chứa 1-bromo-3-(metylsulfinyl)benzen (55,0 g, 0,251 mol), etyl carbamat (45,0 g, 0,505 mol), MgO (40,3 g, 1,0 mol) và $Rh_2(OAc)_4$ (2,6 g, 7,6 mmol) trong DCM (600 mL) trong môi trường N_2. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0,8) chỉ ra hầu hết chất ban đầu được dùng hết. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô, hợp chất này được sắc ký trên silicagel (PE: EA = 20: 1-5: 1) để thu được 1-bromo-3-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)benzen (55,0 g, 81,4% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,15 - 8,14 (1H), 7,94 - 7,92 (1H), 7,81 - 7,80 (1H), 7,51 - 7,47 (1H), 4,13 - 4,08 (2H), 3,32 (3H), 1,25 (3H).

Bước c:

4,4,5,5-tetrametyl-(3-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan

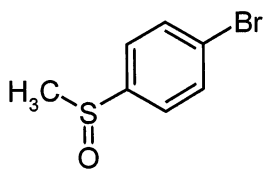


Bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2- dioxaborolan) (53,0 g, 0,209 mol), KOAc (35,3 g, 0,34 mol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (4,0 g, 5,47 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-4-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)benzen (55,0 g, 0,18 mol) trong dioxan khan (600 mL) trong môi trường N_2. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở 80 °C trong 4 h. TLC (PE: EA = 1: 1, R_f = 0,6) chỉ ra hầu hết chất ban đầu được dùng hết. Hỗn hợp được lọc và bổ sung CH_3COOH (20,0 g, 0,33 mol) và Pinacol (30,0 g, 0,253 mol) vào dịch lọc. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp được cô đặc và được sắc ký trên silicagel (PE: EA = 20: 1-5: 1) để thu được chất thô, chất này được rửa bằng PE/EA (100 mL x 2, PE: EA = 1: 10) để thu được 4,4,5,5-tetrametyl-(3-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl) phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (35,0 g, 55,2% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ = 8,40 (1H), 8,09 - 8,07 (1H), 7,61 - 7,58 (1H), 4,13 - 4,07 (2H), 3,32 (3H), 1,35 (12H), 1,25 - 1,22 (3H). LC-MS phương pháp 2: (ES-API) m/z = 272,0 $(M+H-82)^+$.

Hợp chất trung gian-17

Bước a:

1-bromo-4-(metylsulfinyl)benzen

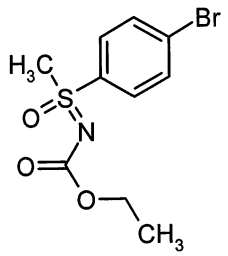


Bổ sung $FeCl_3$ (2,4 g, 14,8 mmol) vào dung dịch chứa (3-bromophenyl)(metyl)sulfan (100,0 g, 0,492 mol) trong CH_3CN (500 mL) đồng thời

khuấy. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó làm lạnh đến 0 ^{0}C. H_5IO_6 (124,2 g, 0,545 mol) được bổ sung làm nhiều lần và khuấy hỗn hợp ở 0 ^{0}C trong 1 h. TLC (PE : EA = 5 : 1, R_f = 0,2) chỉ ra hầu hết chất ban đầu được dùng hết. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1,0 L) và được chiết bằng EA (300 mL x 4). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (300 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) để thu được 1-bromo-4-(metylsulfinyl)benzen (103,0 g, 95,5% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước b

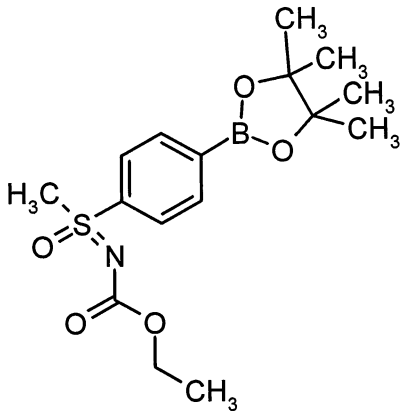
1-bromo-4-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)benzen



Bổ sung $PhI(OAc)_2$ (221,5 g, 0,688 mol) cẩn thận vào huyền phù chứa 1-bromo-4-(metylsulfinyl)benzen (100,0 g, 0,456 mol), etyl carbamat (77,0 g, 0,864 mol), MgO (73,4 g, 1,821 mol) và $Rh_2(OAc)_4$ (4,7 g, 10,63 mmol) trong DCM (1,5 L) trong môi trường N_2. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. TLC (PE : EA = 1 : 1, R_f = 0,7) chỉ ra hầu hết chất ban đầu được dùng hết. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) để thu được 1-bromo-4-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)benzen (95,0 g, 68,0% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,87 - 7,85 (2H), 7,76 - 7,74 (2H), 4,13 - 4,08 (2H), 3,30 (3H), 1,28 - 1,22 (3H).

Bước c:

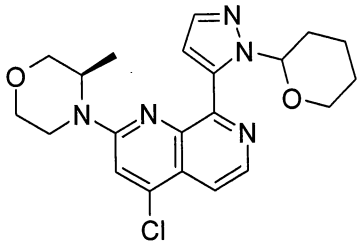
4,4,5,5-tetrametyl-(4-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan



Bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2- dioxaborolan) (95,0 g, 0,374 mol), KOAc (61,0 g, 0,622 mol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (7,0 g, 9,57 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-4-(N-(etoxycacbonyl)-S-metylsulfonimidoyl)benzen (95,0 g, 0,310 mol) trong dioxan khan (1,5 L) trong môi trường N_2. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở 80 ^0C trong 18 h. Lọc hỗn hợp và bổ sung CH_3COOH (18,0 g, 0,30 mol) và pinacol (18,0 g, 0,152 mol) vào dịch lọc. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế đầu tiên bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (PE/EA = 20: 1 ~ 5: 1) và sau đó được rửa bằng EA/PE (100 mL x 2, EA/PE = 1: 10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (87,0 g, 79,5% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d4): δ = 8,04 - 7,97 (4H), 4,13 - 4,06 (2H), 3,30 (3H), 1,36 (12H), 1,25 - 1,21 (3H). LC-MS phương pháp 2: (ES-API) m/z = 272,1 $(M+H-82)^+$.

Hợp chất trung gian-18

4-clo-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hợp chất trung gian-8 (0,5 g, 1,7 mmol), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,47 g, 1,7 mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,12 g, 0,17 mmol) được hòa tan trong DME (15 mL). Kali cacbonat (2,5

mL, 5,0 mmol, dung dịch nước 2M) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt trong 10 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng lò vi sóng ở 130°C. Hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc qua phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (Hexan\etyl axetat). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 45% (0,5 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,21 (dd, 3H), 1,40 - 1,64 (m, 3H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,30 - 2,39 (m, 1H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,57 - 3,78 (m, 3H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 5,99 - 6,09 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

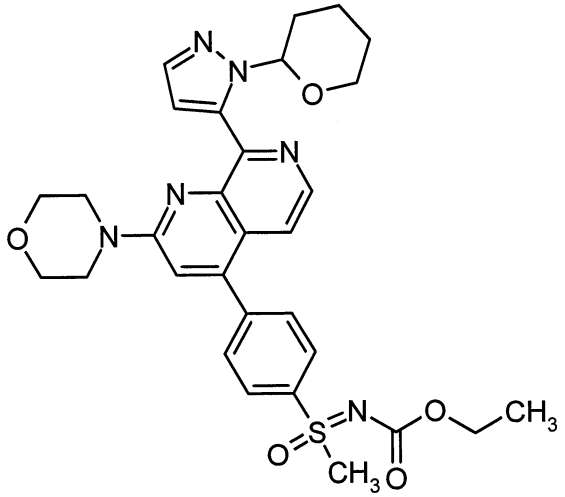
Điều chế hợp chất theo sáng chế

Ví dụ 1

4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit

Bước a:

4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]-naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit

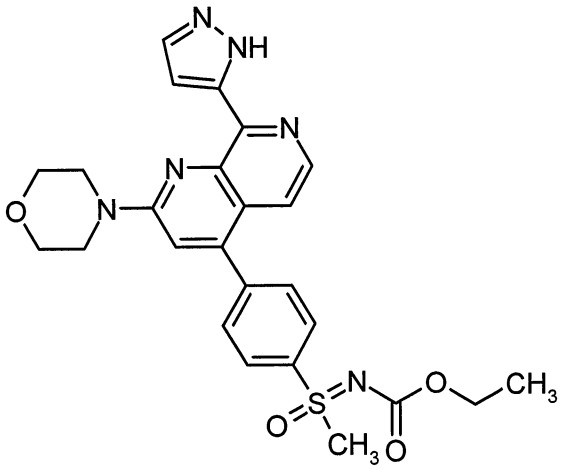


Trong môi trường argon, 48 mg (0,06 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) và 761 mg (2,34 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 300 mg

(0,58 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 413 mg (1,17 mmol) pinacol este trong 7,5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 280 mg (81% theo lý thuyết) 4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 591,3, R_t = 3,43 phút.

Bước b:

4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit

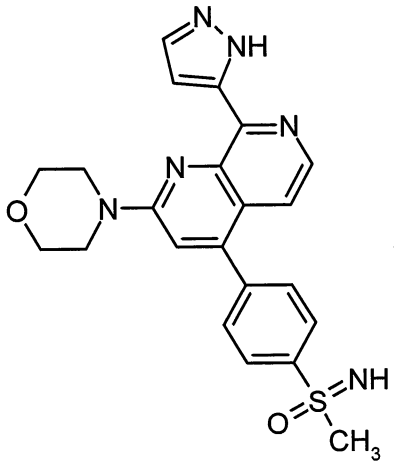


185 mg (0,31 mmol) 4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được hòa tan trong 20 ml etanol, và 4 ml (8 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Etanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Thu được 158 mg (99% theo lý thuyết) 4-[(2-(Morpholin-4-yl)-8-[2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]¬naphtyridin-4-yl]phenyl-N-etoxycacbonyl-S-metylsulphoximit ở dạng chất rắn không màu. m.p. 230-232°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12-1,15 (3H), 3,56 (3H), 3,80 (8H), 3,91-4,00 (2H), 7,33-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,57 (1H), 7,65

(1H), 7,88-7,90 (2H), 8,15-8,17 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 507,3, R_t = 2,93 phút.

Ví dụ 2

4-[(2-(Morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit



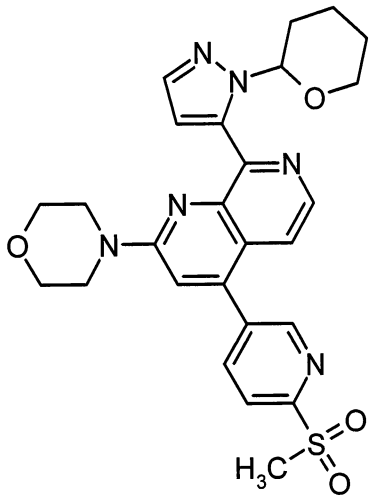
158 mg (0,312 mmol) 4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được tạo huyền phù trong 10 ml natri metoxit (33%), và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 30 phút. Để xử lý, 20 ml nước được bổ sung và sau đó hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc. Chất rắn tạo thành được nghiền với 5 ml metanol, được lọc khỏi và được làm khô. Thu được 88 mg (65% theo lý thuyết) 4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 271-273°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,17 (3H), 3,80 (8H), 4,35 (1H), 7,35-7,37 (1H), 7,42 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 7,79-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,34-8,35 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 435,3, R_t = 2,62 phút.

Ví dụ 3

4-[6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

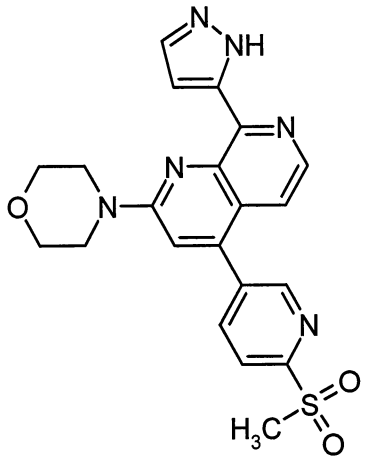
4-[6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 16 mg (0,019 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 100 mg (0,20 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 78 mg (0,39 mmol) axit [6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]boronic trong 1,4 ml dioxan và 254 mg (0,78 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và sản phẩm thô (168 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



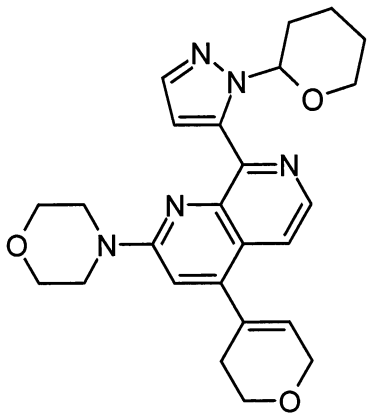
0,37 ml (0,73 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 165 mg 4-[6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 1,5 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 9 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3,40 (3H), 3,82 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,66 (1H), 7,70 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 8,40 (1H), 9,01 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 4

4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

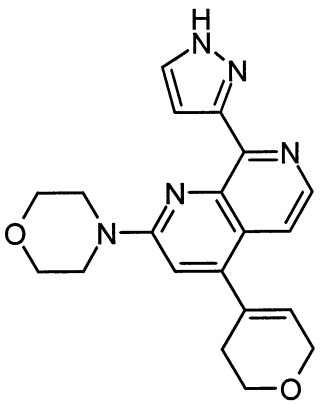
4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 40 mg (0,05 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 635 mg (1,95 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 250 mg (0,49 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 205 mg (0,97 mmol) axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic và pinacol este trong 5,0 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 55 mg (25% theo lý thuyết) 4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 448,4$, $R_t = 3,43$ phút.

Bước b:

4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 50 mg

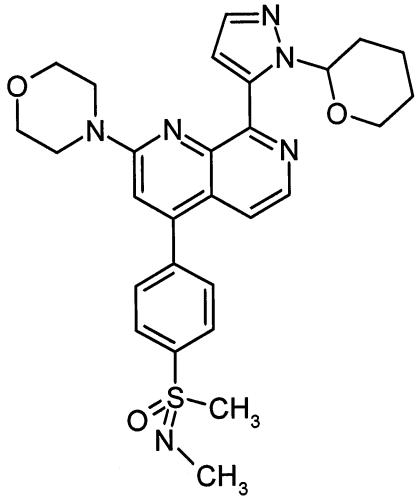
(0,11 mmol) 4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau một giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng, axit trifloaxetic được cất loại và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 15 mg (37% theo lý thuyết) 4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 233-235°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,76-3,78 (10H), 3,90-3,92 (2H), 4,29-4,31 (2H), 5,99 (1H), 7,38 (2H), 7,61 (1H), 7,66-7,67 (1H), 8,35-8,36 (1H), 13,35 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 364,3, R_t = 2,71 phút.

Ví dụ 5

4-[4-(N,S-dimetylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[morpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[4-(N,S-dimetylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

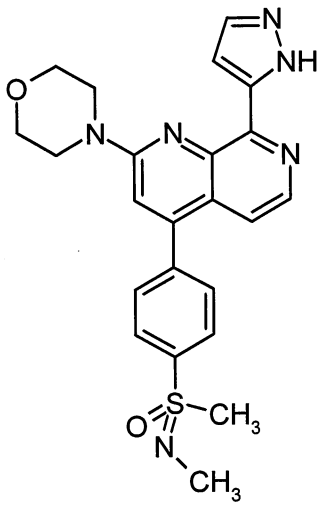


2-[Morpholin-4-yl]-4-[4-(S-metylsulfonimidoyl)phenyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (83 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong THF (3 mL) và NaH (60% trong dầu khoáng, 15 mg, 0,38 mmol, 2,4

đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và iodometan (35 µL, 0,56 mmol, 3,5 đương lượng) được bổ sung. Khuấy phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó ngừng phản ứng bằng cách bổ sung H_2O. Pha nước được chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2 và pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện bazơ) và thu được hợp chất mong muốn với hiệu suất 63% (57 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,40 - 1,66 (3H), 1,92 - 2,05 (2H), 2,34 - 2,45 (1H), 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,24 - 3,30 (1H), 3,72 (9H), 6,06 - 6,12 (1H), 6,94 (1H), 7,43 (1H), 7,52 (1H), 7,64 (1H), 7,85 (2H), 8,03 (2H), 8,39 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 533, R_t = 0,94 phút.

Bước b:

4-[4-(N,S-dimetylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[morpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



4-[4-(N,S-Dimetylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[morpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (57 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,5 mL) và H_2O (1,5 mL). Axit formic (1 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (gradient từ 100% Hex đến 100% EtOAc). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 70% (46 mg). ^{1}H-

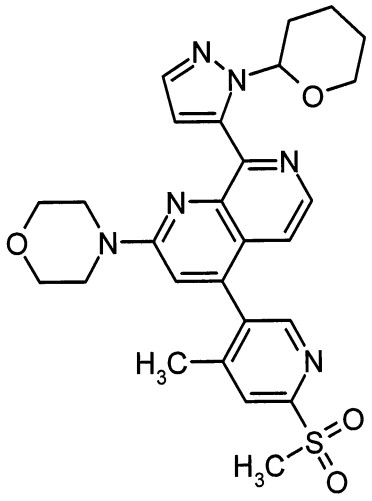
NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 2,55 (3H), 3,22 (3H), 3,80 (8H), 7,38 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (2H), 8,03 (2H), 8,35 (1H), 13,42 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+ = 449$, $R_t = 0,91$ phút.

Ví dụ 6

4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

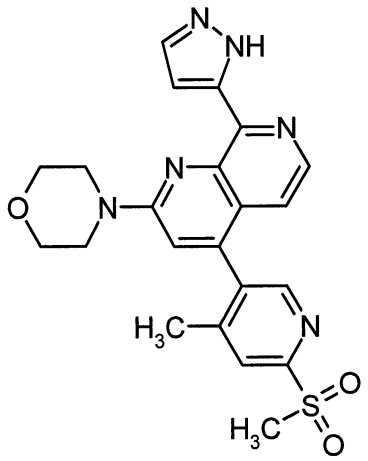
4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 16 mg (0,019 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 100 mg (0,20 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 116 mg (0,39 mmol) 4-metyl-2-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin trong 1,4 ml dioxan và 254 mg (0,78 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 130 °C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và sản phẩm thô (164 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



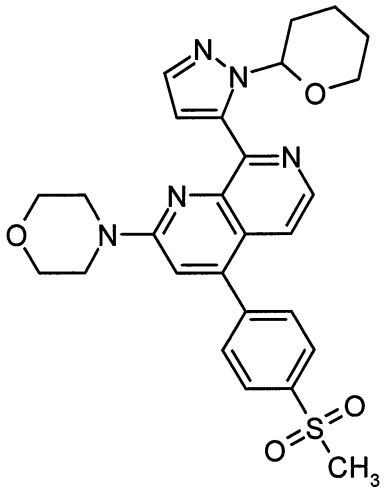
0,31 ml (0,61 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 164 mg 4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 1,0 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 31 mg (0,07 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,24 (3H), 3,37 (3H), 3,80 (8H), 7,00 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 8,19 (1H), 8,30 (1H), 8,69 (1H), 13,44 (1H).

Ví dụ 7

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin

Bước a:

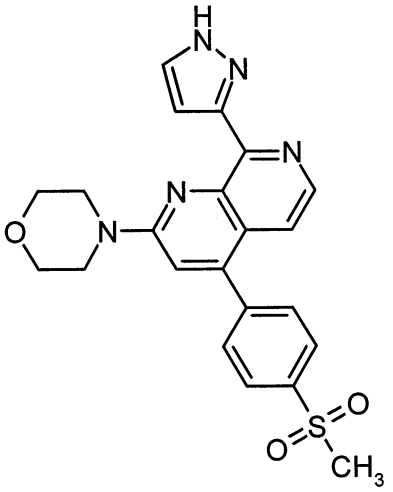
4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 25 mg (0,03 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 391 mg (1,2 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 154 mg (0,3 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yltriflometansulphonat và 169 mg (0,6 mmol) pinacol este của axit 4-metylsulphonylphenylboronic trong 3,0 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 110 mg (71% theo lý thuyết) 4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng bọt màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 520,3$, $R_t = 3,38$ phút.

Bước b:

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin



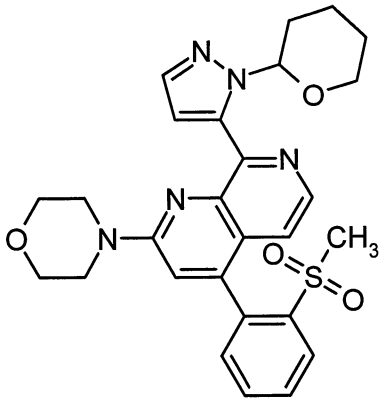
Một giọt nước và 2 ml (26 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 110 mg (0,21 mmol) 4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 3 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ bằng cách sử dụng thết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. 5 ml metanol được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi bằng cách sử dụng phễu thủy tinh và sau đó được làm khô. Thu được 75 mg (81% theo lý thuyết) 4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 260-262°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,33 (3H), 3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,56 (1H), 7,67 (1H), 7,86 (2H), 8,14 (2H), 8,33 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 8

4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua

Bước a:

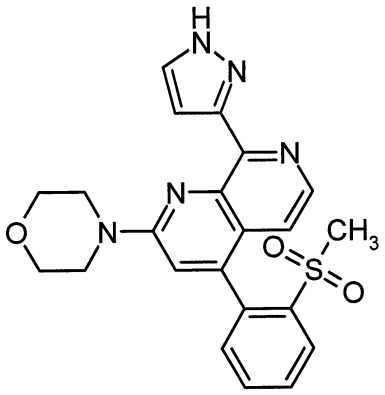
4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 30 mg (0,04 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 482 mg (1,48 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 190 mg (0,37 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 148 mg (0,74 mmol) axit 2-metansulphonylphenylboronic trong 2,0 ml dimetylformamit tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silica gel 60 (25 g, 30 µm); cloroform/metanol 95:5 (100 ml)]. Thu được 60 mg (31% theo lý thuyết) 4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 520,3$, $R_t = 2,92$ phút.

Bước b:

4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

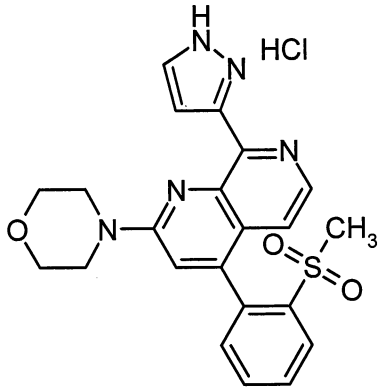


Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 60 mg

(0,12 mmol) 4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 10 phút, axit trifloaxetic được cất loại và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); cloroform/metanol 95:5 (100 ml)]. Thu được 20 mg (40% theo lý thuyết) 4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, R_t = 2,72 phút.

Bước c:

4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua



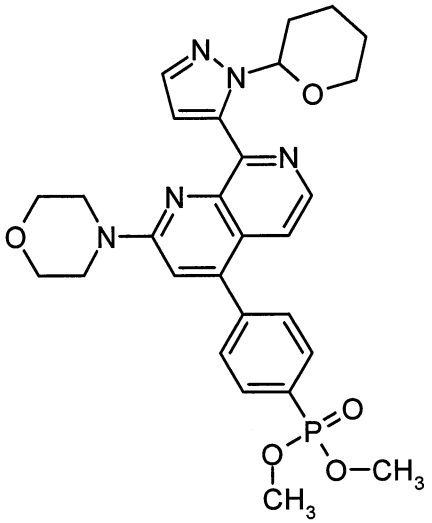
20 mg (0,046 mmol) 4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 3 ml 2-butanol, và 18 µl trimetylclosilan được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong bình hở ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc hút và được làm khô. Thu được 15 mg (69% theo lý thuyết) 4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 173-175°C. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ ppm): 3,05 (3H), 3,87-3,97 (8H), 7,36 (1H), 7,56-7,58 (1H), 7,72 (1H), 7,87 (1H), 7,89-7,95 (2H), 7,99 (1H), 8,19 (1H), 8,29 (1H), 8,29-8,31 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, R_t = 2,72 phút.

Ví dụ 9

dimetyl {4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}phosphonat

Bước a:

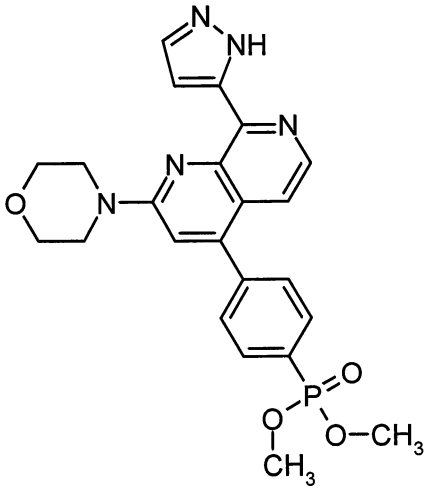
dimetyl (4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)phosphonat



Trong môi trường argon, 12 mg (0,015 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,15 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 91 mg (0,29 mmo) dimetyl [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]phosphonat trong 1,1 ml dioxan và 190 mg (0,58 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 150 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat) để thu được 53 mg (0,10 mmol) sản phẩm mong muốn.

Bước b:

dimetyl {4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}phosphonat



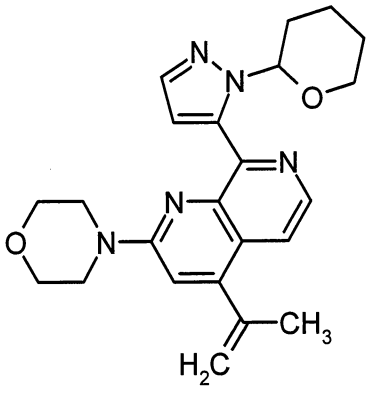
0,11 ml (0,22 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 53 mg dimetyl (4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)phosphonat trong 0,4 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 38 mg (0,08 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,83 (4H), 3,87 (3H), 3,89 (3H), 3,98 (4H), 7,20 (1H), 7,39 (2H), 7,62 (2H), 7,78 (1H), 8,00 (1H), 8,04 (1H), 8,44 (1H).

Ví dụ 10

4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

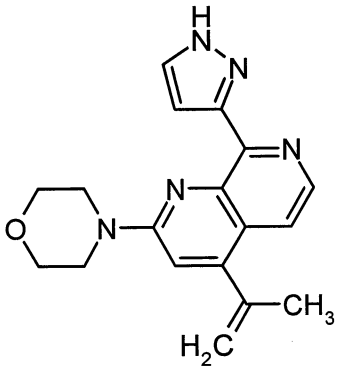
4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 24 mg (29 µmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 286 mg (0,88 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 483 mg (1,46 mmol) tributylisopropenylstannan trong 2,0 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 16 giờ. 20 ml nước được bổ sung vào hỗn hợp. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); cloroform (100 ml)]. Thu được 50 mg (42% theo lý thuyết) 4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 406,4$, $R_t = 3,58$ phút.

Bước b:

4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 50 mg (0,12 mmol) 4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-

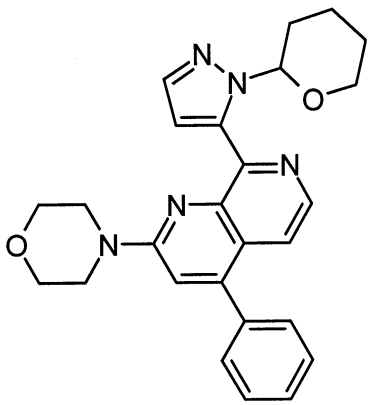
pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, tiếp theo axit trifloaxetic được cất loại và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); cloroform/metanol 95:5 (100 ml)]. Thu được 30 mg (76% theo lý thuyết) 4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 53-55°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2,17 (3H), 3,70-3,73 (4H), 3,89-3,92 (4H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 7,02 (1H), 7,28 (1H), 7,53 (1H), 7,68 (1H), 8,39 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 322,3, R_t = 2,85 phút.

Ví dụ 11

2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

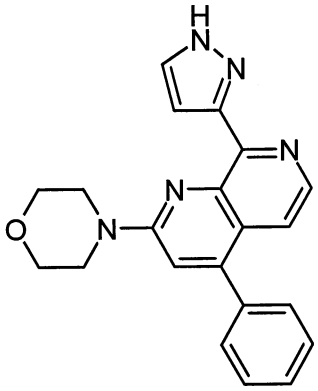


Trong môi trường argon, 74 mg (0,09 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 391 mg (1,2 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 154 mg (0,3 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 245 mg (1,2 mmol) pinacol este của axit phenylboronic trong 6,0 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat

(100 ml)]. Thu được 47 mg (36% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 442,3, R_t = 3,81 phút.

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



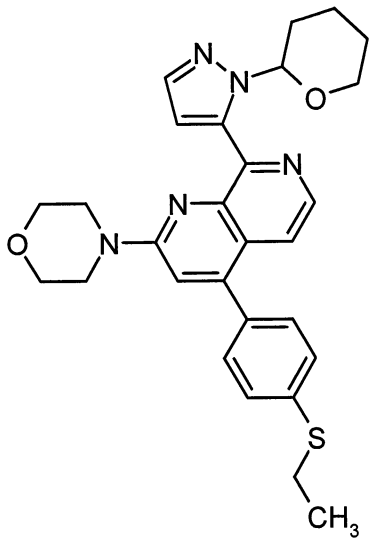
Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 47 mg (0,11 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 10 phút, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ trên thết bị bay hơi kiểu quay và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. 5 ml metanol được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi bằng cách sử dụng phễu thủy tinh và sau đó được làm khô. Thu được 30 mg (75% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 89-91°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,74-3,76 (4H), 3,91-3,93 (4H), 7,14 (1H), 7,31 (1H), 7,41 (1H), 7,45-7,47 (2H), 7,50-7,55 (3H), 7,70 (1H), 8,35 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 358,3, R_t = 3,16 phút.

Ví dụ 12

4-[4-(S-etylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

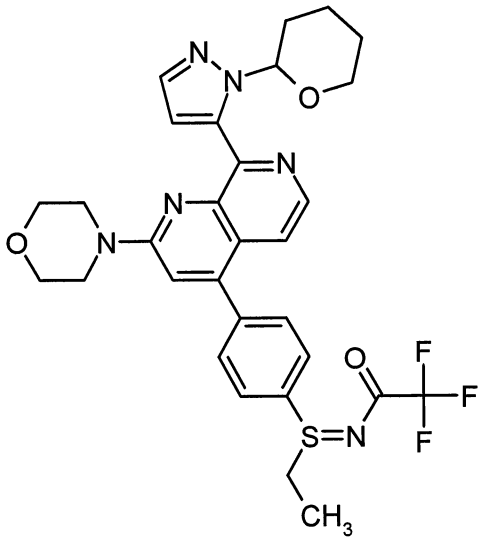
4-[4-(etylsulfanyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 24 mg (0,029 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và106 mg (0,58 mmol) axit [4-(etylsulfanyl)phenyl]boronic trong 2,1 ml dioxan và 381 mg (1,17 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 10 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM / etanol 0% - 30%) để thu được 150 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn, chứa một chút tạp chất, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

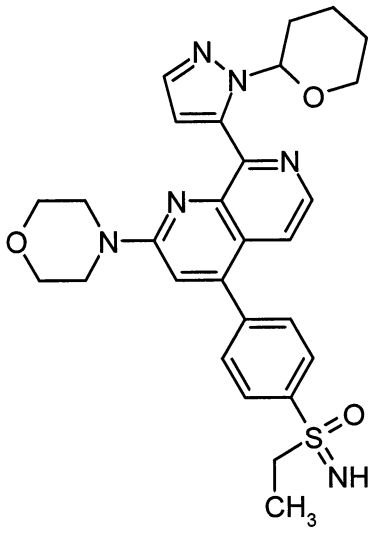
N-[etyl(4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)-λ^4-sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit



Trong môi trường khí argon, dung dịch chứa 49 mg (0,43 mmol) 2,2,2-trifloaxetamit trong 0,16 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 27 mg (0,29 mmol) natri tert.-butoxit trong 0,23 ml THF, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp duy trì dưới 10 °C. Sau đó, dung dịch mới được điều chế chứa 53 mg (0,19 mmol) 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin trong 0,23 mL THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp duy trì dưới 10°C. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 10 °C. Cuối cùng, dung dịch chứa 145 mg (0,29 mmol) 4-[4-(etylsulfanyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin trong 0,23 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy, sao cho nhiệt độ hỗn hợp được duy trì dưới 10 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 90 phút ở 10 °C và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Mẻ hỗn hợp này được pha loãng bằng 0,6 ml toluen trong điều kiện làm nguội và dung dịch nước chứa 36 mg (0,29 mmol) natri sulfit trong 1,1 mL nước được bổ sung vào sao cho nhiệt độ của hỗn hợp duy trì dưới 15 °C. Mẻ hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat) để thu được 33 mg sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,42 (3H), 1,61 (5H), 2,12 (2H), 2,59 (1H), 3,39 (2H), 3,48 (1H), 3,79 (6H), 3,98 (1H), 6,10 (1H), 7,00 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,75 (3H), 7,97 (2H), 8,43 (1H).

Bước c:

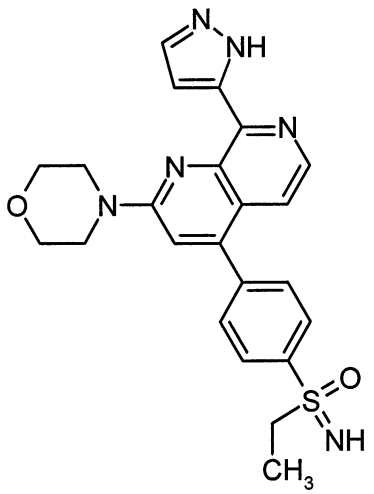
4-[4-(S-etylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



33 mg (0,054 mmol) N-[etyl(4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)-λ^4-sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit được hòa tan trong 1,05 ml metanol. Bổ sung 0,37 ml nước vào dung dịch này. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (25%). Bổ sung 28 mg (0,046 mmol) Oxone® và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung tiếp 28 mg (0,046 mmol) Oxone®. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (25%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (25%) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được điều chỉnh đến độ pH 6-7 bằng cách bổ sung dung dịch nước hydroclorua 1N. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng DCM (2x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước chứa natri sulfit (10%), được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và được cô đặc để thu được 25 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước d:

4-[4-(S-etylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



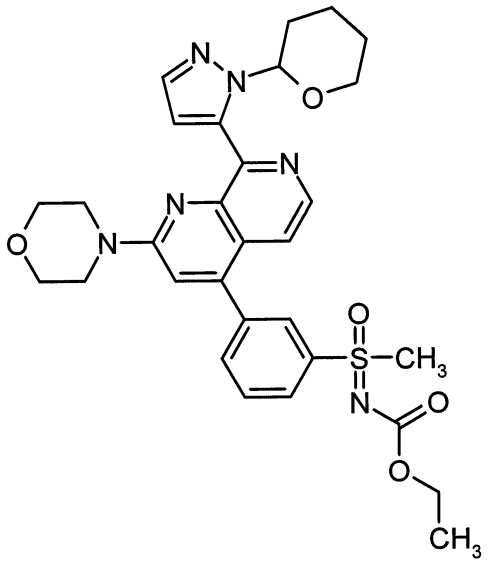
0,05 ml (0,11 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 25 mg 4-[4-(S-etylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 0,22 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,15 (3H), 3,22 (2H), 3,81 (8H), 4,34 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,81 (2H), 8,08 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 13

3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit

Bước a:

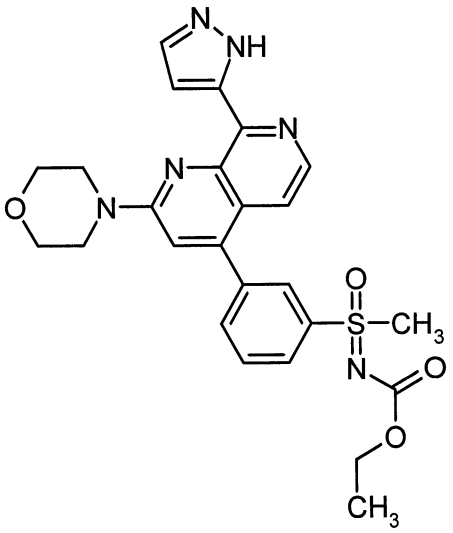
3-[(-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit



Trong môi trường argon, 48 mg (0,06 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) và 761 mg (2,34 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 300 mg (0,58 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 413 mg (1,17 mmol) pinacol este trong 7,5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 270 mg (78% theo lý thuyết) 3-[(-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 591,3, R_t = 3,42 phút.

Bước b:

3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit



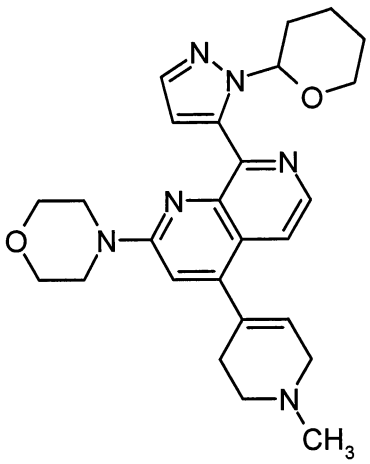
260 mg (0,44 mmol) 3-[(-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được hòa tan trong 10 ml etanol, và 5 ml (10 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Etanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 160 mg (72% theo lý thuyết) 3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 115-117°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,09-1,13 (3H), 3,57 (3H), 3,81 (8H), 3,98-4,00 (2H), 7,34-7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,56 (1H), 7,65 (1H), 7,91-7,96 (1H), 7,98-7,99 (1H), 8,10-8,33 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 507,3, R_t = 2,93 phút.

Ví dụ 14

4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

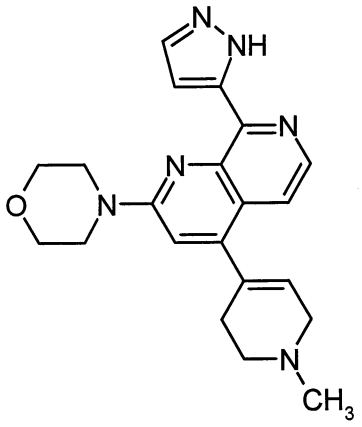
4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 12 mg (0,015 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,15 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 65 mg (0,29 mmol) 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin trong 1,1 ml dioxan và 190 mg (0,58 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 150 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và sản phẩm thô (142 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



0,36 ml (0,71 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung

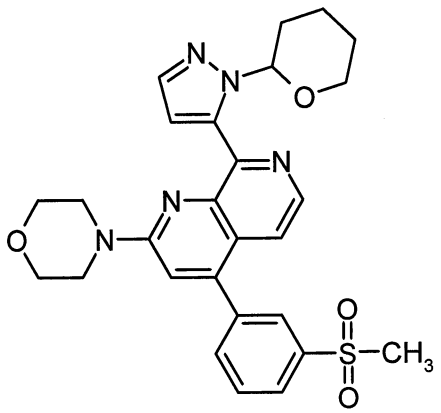
dịch chứa 142 mg 4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 1,4 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 22 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,51 (3H), 2,59 (2H), 2,78 (2H), 3,23 (2H), 3,76 (4H), 3,96 (4H), 5,89 (1H), 7,07 (1H), 7,31 (1H), 7,57 (1H), 7,73 (1H), 8,43 (1H), 12,99 (1H).

Ví dụ 15

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

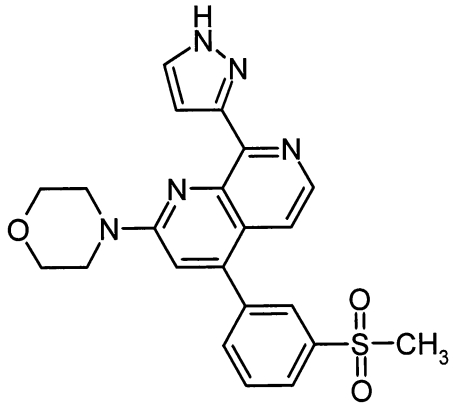


Trong môi trường argon, 24 mg (0,03 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 381 mg (1,17 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 165 mg (0,58 mmol) 2-(3-metansulphonylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan trong 5,0 ml dioxan

tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silica gel 60 (25 g, 30 µm); cloroform/metanol 95:5 (100 ml)]. Thu được 80 mg (53% theo lý thuyết) 4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 520,3, R_t = 3,33 phút.

Bước b:

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 80 mg (0,15 mmol) 4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau một giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng, axit trifloaxetic được cất loại và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); cloroform/metanol 90:10 (100 ml)]. Thu được 30 mg (45% theo lý thuyết) 4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 255-257°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,30 (3H), 3,81 (8H), 7,36 (1H), 7,43 (1H), 7,56 (1H), 7,64 (1H), 7,86-7,95 (2H), 8,10-8,13 (2H), 8,35 (1H), 13,41 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 436,2, R_t = 2,80 phút.

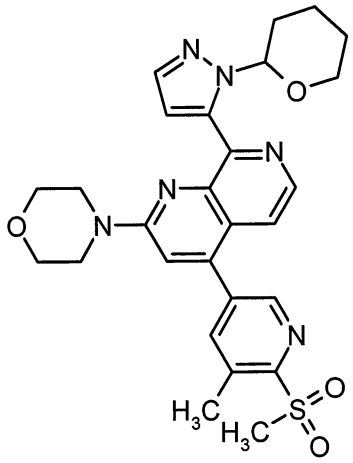
Ví dụ 16

4-[5-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-

1,7-naphtyridin

Bước a:

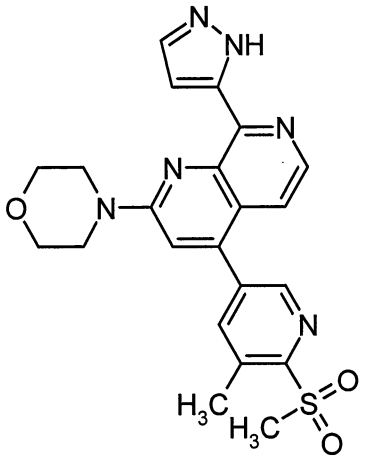
4-[5-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 16 mg (0,019 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 100 mg (0,20 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 116 mg (0,39 mmol) 3-metyl-2-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin trong 1,4 ml dioxan và 254 mg (0,78 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 130 °C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và sản phẩm thô (119 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[5-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



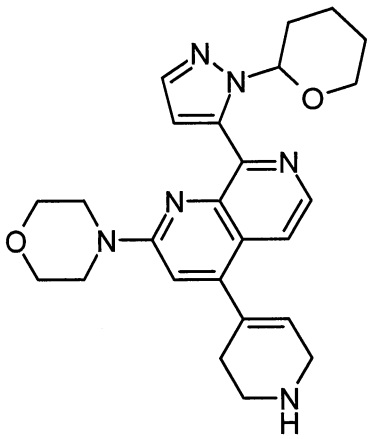
0,22 ml (0,45 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 119 mg 4-[5-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 1,0 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 7 mg (0,016 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,73 (3H), 3,48 (3H), 3,81 (8H), 7,41 (2H), 7,66 (2H), 8,22 (1H), 8,35 (1H), 8,73 (1H), 13,44 (1H).

Ví dụ 17

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

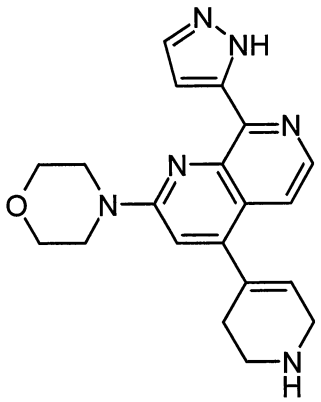
2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 12 mg (0,015 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,15 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 71 mg (0,29 mmol) 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin hydroclorua (1:1) trong 1,1 ml dioxan và 285 mg (0,88 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 16 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,76 (5H), 2,09 (2H), 2,52 (3H), 3,23 (2H), 3,47 (1H), 3,69 (5H), 3,83 (4H), 3,98 (1H), 5,93 (1H), 6,03 (1H), 6,95 (1H), 6,97 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,43 (1H).

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin



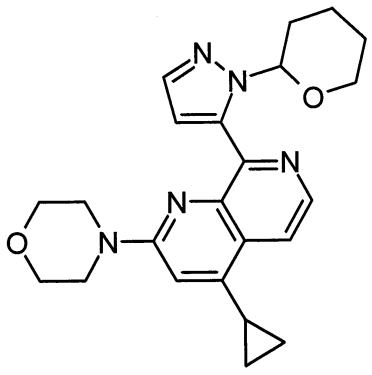
0,04 ml (0,08 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 16 mg (0,036 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin trong 0,17 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 11 mg (0,030 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,32 (2H), 2,98 (2H), 3,42 (2H), 3,67 (1H), 3,76 (8H), 5,90 (1H), 7,29 (1H), 7,36 (1H), 7,63 (1H), 7,67 (1H), 8,35 (1H), 13,30 (1H).

Ví dụ 18

4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

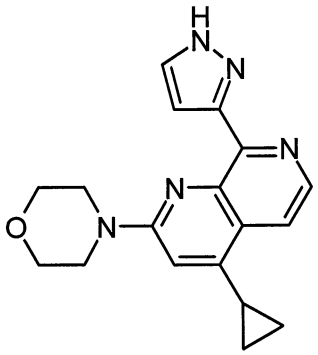


Trong môi trường argon, 80 mg (0,1 mmol) phức hợp gồm [1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 635 mg (2,0 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 250 mg (0,49 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 84 mg (0,97 mmol) 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan trong 5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 4 h. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silica gel 60 (40 g, 30 µm); cloroform/metanol (1:1, 100 ml)]. Thu được 150 mg (76% theo lý thuyết) 4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 406,3$, $R_t = 3,53$ phút.

Bước b:

4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

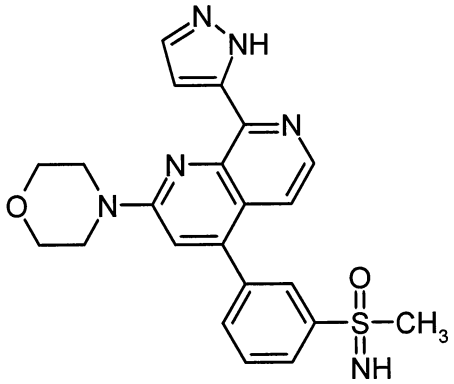


Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 150 mg (0,37 mmol) 4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. 5 ml metanol được bổ sung vào phần còn lại, dẫn đến sự kết tủa của chất rắn. Chất rắn này được lọc ra và làm khô. Thu được 30 mg (25% theo lý thuyết) 4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 211-214°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 0,92-0,96 (2H), 1,10-1,14 (2H), 2,42-2,44 (1H), 3,72-3,73 (4H), 3,77-3,78 (4H), 7,08 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,99-8,00 (1H), 8,40-8,42 (1H), 13,34

(1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 322,3, R_t = 2,68 phút.

Ví dụ 19

3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit



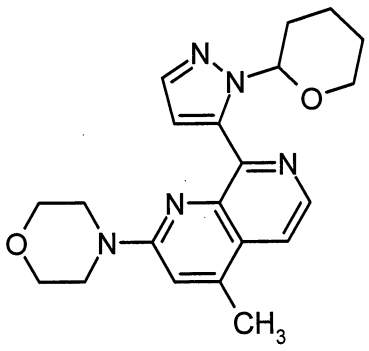
120 mg (0,24 mmol) 3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được tạo huyền phù trong 8 ml natri metoxit (33%), và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 30 phút. Để xử lý, 20 ml nước được bổ sung và sau đó hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc. Thu được 100 mg (97% theo lý thuyết) 3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 227-229°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ [ppm] = 3,22 (3H), 3,79-3,81 (4H), 3,94-3,96 (4H), 7,20 (1H), 7,30-7,32 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,73-7,76 (3H), 8,18-8,20 (2H), 8,40-8,41 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 435,3, R_t = 2,63 phút.

Ví dụ 20

4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua

Bước a:

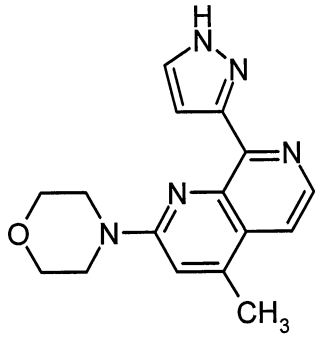
4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 91 mg (0,11 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 241 mg (0,74 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 190 mg (0,37 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 44 mg (0,74 mmol) axit metylboronic trong 2,5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 h. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silica gel 60 (40 g, 30 µm); cloroform/metanol (95:5, 100 ml)]. Thu được 120 mg (86% theo lý thuyết) 4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 380,3, R_t = 3,23 phút.

Bước b:

4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

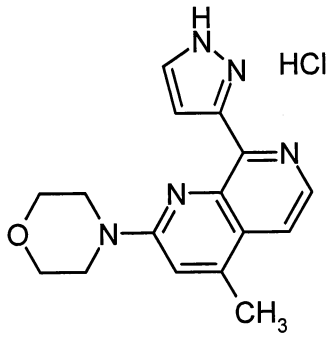


Một giọt nước và 2 ml (26 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 120 mg (0,32 mmol) 4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần,

mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); cloroform (100 ml)]. Thu được 45 mg (48% theo lý thuyết) 4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. Sau khi tiếp xúc trong một thời gian ngắn với không khí, chất rắn này bị bạc màu. Vì lý do này, hợp chất được chuyển hóa thành hydroclorua tương ứng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 296,3$, $R_t = 2,53$ phút.

Bước c:

4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua



45 mg (0,15 mmol) 4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 4,0 ml 2-butanol, và 58 µl (0,46 mmol) trimetylclosilan được bổ sung. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 45 mg (89% theo lý thuyết) 4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 164-166°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 2,69 (3H), 3,81-3,86 (8H), 7,55 (1H), 7,82 (1H), 8,11-8,14 (2H), 8,38 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 296,3$, $R_t = 2,51$ phút.

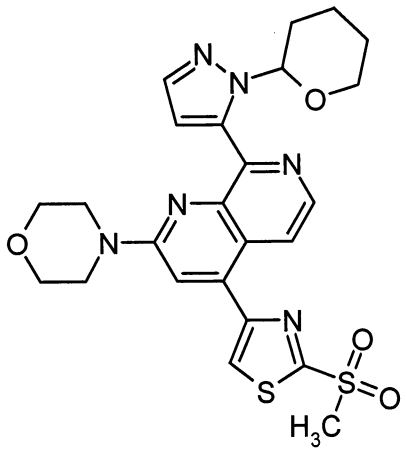
Ví dụ 21

4-[2-(metylsulfonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[2-(metylsulfonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-

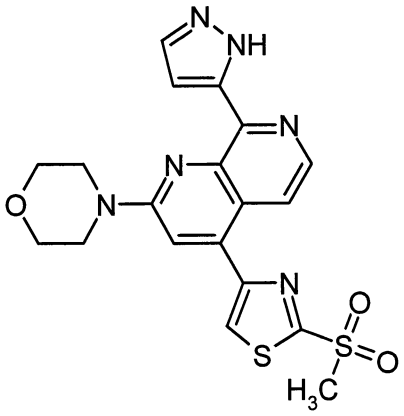
pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 16 mg (0,019 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 100 mg (0,20 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 113 mg (0,39 mmol) 2-(metylsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol trong 1,4 ml dioxan và 254 mg (0,78 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và sản phẩm thô (263 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-(metylsulfonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



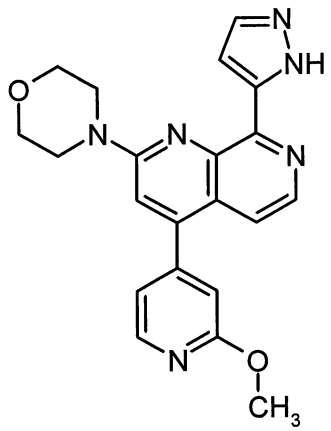
0,58 ml (1,15 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 263 mg 4-[2-(metylsulfonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 2,3 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 3 mg (0,007 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 3,61 (3H), 3,82 (8H), 7,41 (1H), 7,66 (1H), 7,82 (1H), 7,95 (1H), 8,41 (1H), 8,82 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 22

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2(1H)-on

Bước a:

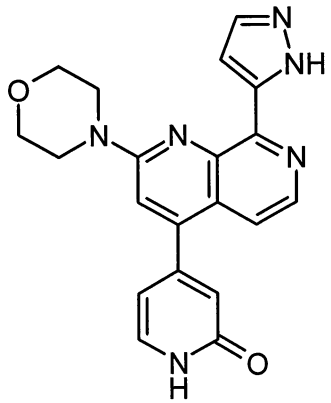
4-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (320 mg, 0,21 mmol), axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic (94 mg, 0,62 mmol), Bis(triphenylphosphin)paladi(II)-clorua (14 mg, 0,021 mmol), Xesicacbonat (235 mg, 0,72 mmol) trong Dioxan (4 ml) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100° C trong 30 phút. Dung dịch HCl đậm đặc (10 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ ở 50°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite (1 cm). Đệm Celite được rửa bằng etyl axetat (50 ml) và metanol (20 ml). Dịch lọc được làm khô trên Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng sản phẩm thô và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2(1H)-on



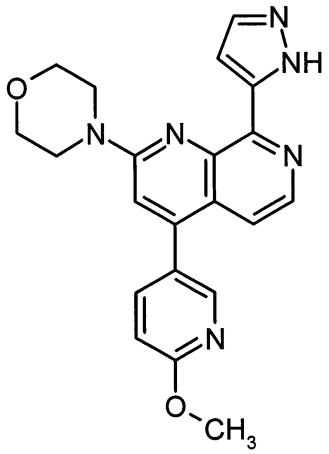
4-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin thô (1,882 g, độ tinh khiết xấp xỉ 10%) được bổ sung vào dung dịch HBr đậm đặc trong axit axetic (2 ml) và axit axetic (15 ml) và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, diclometan (30 ml) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) được bổ sung vào. Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng diclometan (2 x 10 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô (188 mg) được tinh chế bằng sắc ký HPLC (điều kiện axit). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 1% (1,6 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,80 (8H), 6,33 (1H), 6,50 (1H), 7,41-7,66 (5H), 8,36 (1H), 11,89 (1H), 13,44 (1H).

Ví dụ 23

5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2(1H)-on

Bước a:

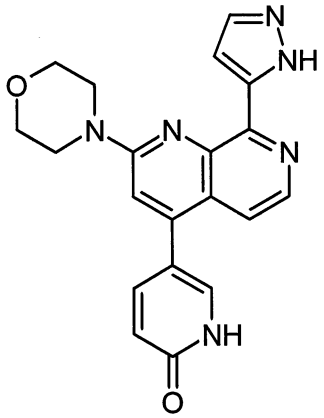
4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (605 mg, 0,39 mmol), axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (178 mg, 1,17 mmol), Bis(triphenylphosphin)paladi(II)-clorua (27 mg, 0,039 mmol), Xesicacbonat (443 mg, 1,36 mmol) trong Dioxan (4 ml) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100° C trong 30 phút. Dung dịch HCl đậm đặc (10 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ ở 50°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite (1 cm). Đệm Celite được rửa bằng etyl axetat (50 ml) và metanol (20 ml). Dịch lọc được làm khô trên Na_2SO_4, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng sản phẩm thô và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2(1H)-on



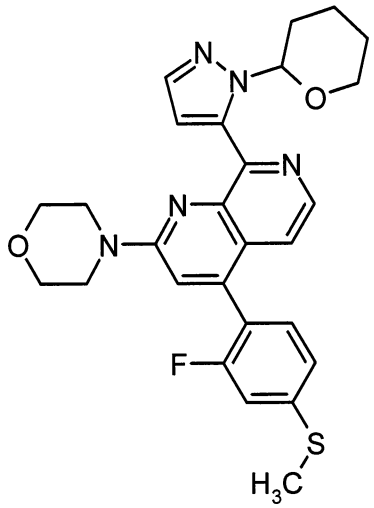
4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin thô (1,344 g, độ tinh khiết xấp xỉ 10%) được bổ sung vào dung dịch HBr đậm đặc trong axit axetic (2 ml) và axit axetic (15 ml) và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, diclometan (30 ml) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) được bổ sung vào. Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng diclometan (2 x 10 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và sản phẩm thô (188 mg) được tinh chế bằng sắc ký HPLC (điều kiện axit). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 2% (2,3 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,79 (8H), 6,51 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,51 (1H), 7,64-7,70 (3H), 8,36 (1H), 12,10 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 24

4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

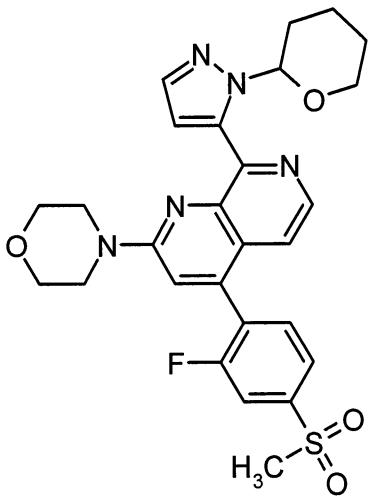
4-[2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 24 mg (0,029 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 108 mg (0,58 mmol) axit [2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]boronic trong 2,1 ml dioxan và 381 mg (1,17 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan / etyl axetat 20% - 70%) để thu được 126 mg (0,25 mmol) sản phẩm mong muốn.

Bước b:

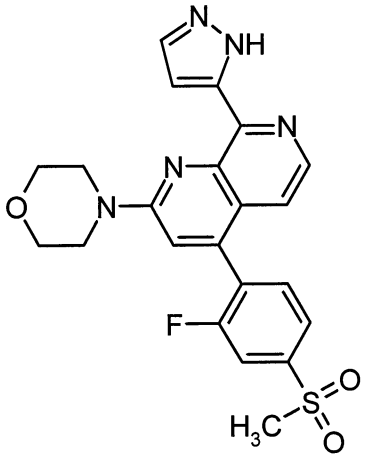
4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 2 mg (0,006 mmol) tetrapropylamoni perutenat (TPAP) và 14 mg (0,127 mmol) N-metylmorpholin-N-oxit (NMO) được bổ sung vào dung dịch chứa 64 mg (0,127 mmol) 4-[2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin trong 1,4 mL DCM và 1,4 mL axetonitril ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 0°C. Bổ sung tiếp 14 mg (0,127 mmol) N-metylmorpholin-N-oxit (NMO) và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 7 giờ, sau đó trong 40 phút ở 10°C. Cuối cùng, hỗn hợp được cô đặc để thu được 81 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước c:

4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



0,17 ml (0,35 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung

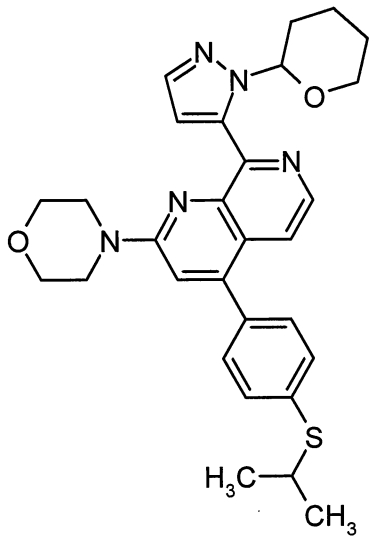
dịch chứa 81 mg 4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 0,7 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 18 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,40 (3H), 3,80 (8H), 7,20 (1H), 7,44 (1H), 7,70 (2H), 7,88 (1H), 8,00 (1H), 8,06 (1H), 8,33 (1H), 13,55 (1H).

Ví dụ 25

2-(morpholin-4-yl)-4-{4-[S-(propan-2-yl)sulfonimidoyl]phenyl}-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-(morpholin-4-yl)-4-[4-(propan-2-ylsulfanyl)phenyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

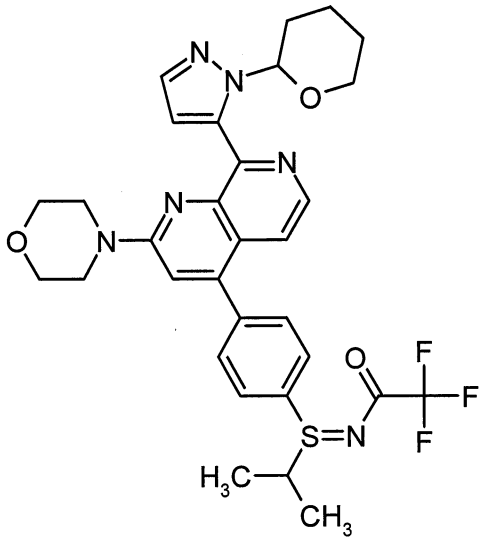


Trong môi trường argon, 16 mg (0,019 mmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 100 mg (0,20 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 76 mg (0,39 mmol) axit [4-(propan-2-

ylsulfanyl)phenyl]boronic trong 1,4 ml dioxan và 253 mg (0,78 mmol) xesi cacbonat. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước natri clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x) và pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan / etyl axetat 20% - 80%) để thu được 74 mg (0,14 mmol) sản phẩm mong muốn, chứa một chút tạp chất, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2,2,2-triflo-N-[(4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)(propan-2-yl)-λ^4-sulfanyliden]axetamit

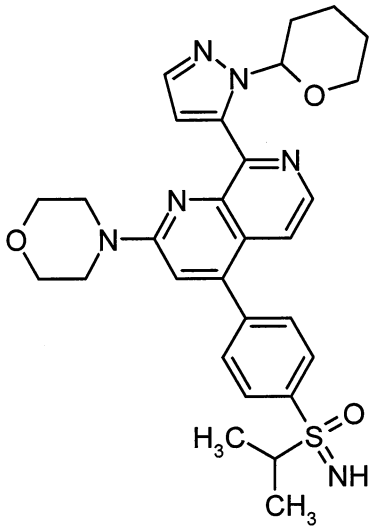


Trong môi trường khí argon, dung dịch chứa 39 mg (0,35 mmol) 2,2,2-trifloaxetamit trong 0,13 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 22 mg (0,23 mmol) natri tert.-butoxit trong 0,19 ml THF, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì dưới 10 °C. Sau đó, dung dịch mới được điều chế chứa 43 mg (0,15 mmol) 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin trong 0,19 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì dưới 10°C. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 10 °C. Cuối cùng, dung dịch chứa 120 mg (0,23 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-4-[4-(propan-2-ylsulfanyl)phenyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin trong 0,23 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì dưới 10 °C. Hỗn hợp được

khuấy trong 80 phút ở 10 °C và tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Mẻ hỗn hợp này được pha loãng bằng 0,5 ml toluen trong điều kiện làm nguội và dung dịch nước chứa 29 mg (0,23 mmol) natri sulfit trong 0,9 mL nước được bổ sung vào sao cho nhiệt độ của hỗn hợp duy trì dưới 15 °C. Mẻ hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế by sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat) để thu được 28 mg sản phẩm mong muốn chứa một chút tạp chất.

Bước c:

4-[4-(S-isopropylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

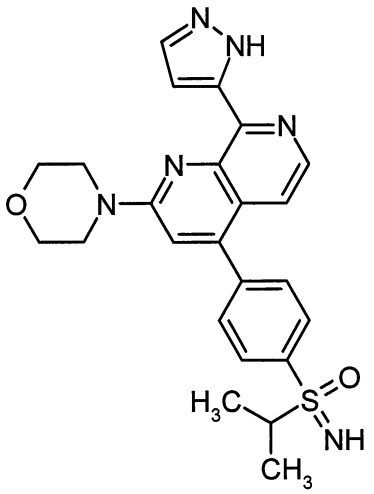


28 mg (0,035 mmol) 2,2,2-triflo-N-[(4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)(propan-2-yl)-λ^4-sulfanyliden]axetamit được hòa tan trong 0,87 ml metanol. Bổ sung 0,31 ml nước vào dung dịch này. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (25%). Bổ sung 23 mg (0,038 mmol) Oxone® và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung tiếp một lượng 23 mg (0,038 mmol) Oxone®. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (25%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (25%) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được điều chỉnh đến

độ pH 6-7 bằng cách bổ sung dung dịch nước hydroclorua 1N. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng DCM (2x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước chứa natri sulfit (10%), được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và được cô đặc để thu được 21 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước d:

2-(morpholin-4-yl)-4-{4-[S-(propan-2-yl)sulfonimidoyl]phenyl}-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



0,04 ml (0,11 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 21 mg 2-(morpholin-4-yl)-4-{4-[S-(propan-2-yl)sulfonimidoyl]phenyl}-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 0,18 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 4 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn,1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,22 (6H), 3,35 (1H), 3,81 (8H), 4,30 (1H), 7,36 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,82 (2H), 8,05 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

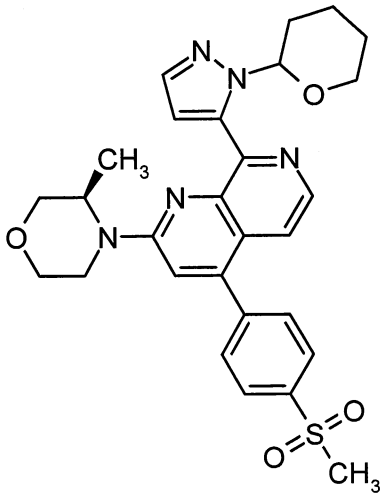
Ví dụ 26

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-

[1,7]naphtyridin

Bước a:

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

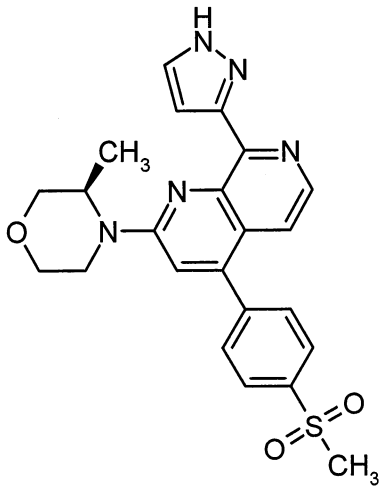


Trong môi trường argon, 120 mg (227 µmol) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat, 76 mg (0,38 mmol) axit 4-(metansulphonyl)phenylboronic, 18 mg (22,7 µmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) x diclometan và 296 mg (0,91 mmol) xesi cacbonat được cân và được hòa tan trong 1,5 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Hỗn hợp được loại khí ba lần và được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LC/MS. Do sự chuyển hóa là không hoàn toàn, bổ sung tiếp 52 mg axit 4-(metansulphonyl)phenylboronic, 18 mg [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) x diclometan và 296 mg xesi cacbonat vào dung dịch phản ứng và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 20 h. Trong điều kiện áp suất giảm, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silicagel 60 (40 g, 50 µm); diclometan/metanol 98:2 đến 95:5]. Thu được 79 mg (65% theo lý thuyết) 4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,34 (3H), 1,48-1,74 (3H), 2,08-2,11 (2H), 2,56 (1H), 3,19 (3H), 3,34 (1H), 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,71-3,84 (3H), 3,94 (1H), 4,02-4,24 (2H), 4,44 (1H), 6,08 (1H), 6,98 (1H), 7,01 (1H), 7,69-7,72 (3H), 8,14 (2H), 8,40 (1H). LC-MS (phương

pháp 1): R_t = 3,46 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 534,3 $[M+H]^+$.

Bước b:

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



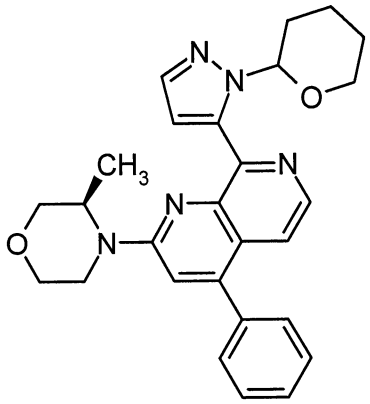
79 mg (0,15 mmol) 4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 5 ml metanol, 1 ml axit clohydric 2N (2 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau 1 h, LC/MS cho thấy nhóm bảo vệ được loại bỏ hoàn toàn. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha nước được chiết năm lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được rửa hai lần, mỗi lần bằng 4 ml metanol, được lọc khỏi và được làm khô. Thu được 44 mg (66% theo lý thuyết) 4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,33 (3H), 3,32-3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,50 (1H), 7,61 (1H), 7,87 (2H), 8,13 (2H), 8,33 (1H), 13,4 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 2,88 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27

2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

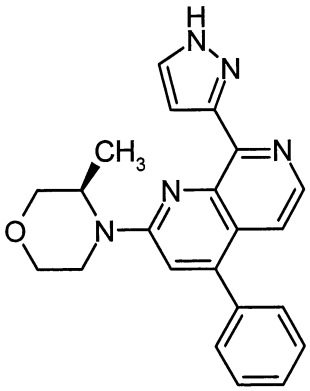
2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 120 mg (227 µmol) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat, 46 mg (0,38 mmol) axit benzenboronic, 18 mg (0,0227 mmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) x diclometan và 296 mg (0,91 mmol) xesi cacbonat được cân và được hòa tan trong 1,5 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Hỗn hợp được loại khí ba lần và được khuấy ở 90°C trong 1 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LC/MS. Hỗn hợp được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silicagel 60 (40 g, 50 µm); diclometan/metanol 98:2 đến 95:5]. Thu được 90 mg (87% theo lý thuyết) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,33 (3H), 1,48-1,51 (1H), 1,62-1,77 (2H), 2,07-2,10 (2H), 2,56 (1H), 3,32 (1H), 3,46 (1H), 3,58 (1H), 3,69-3,83 (2H), 3,94-3,98 (1H), 4,03-4,52 (3H), 6,05 (1H), 6,97 (1H), 7,02 (1H), 7,47-7,56 (6H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,89 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 456,3 $[M+H]^+$.

Bước b:

2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



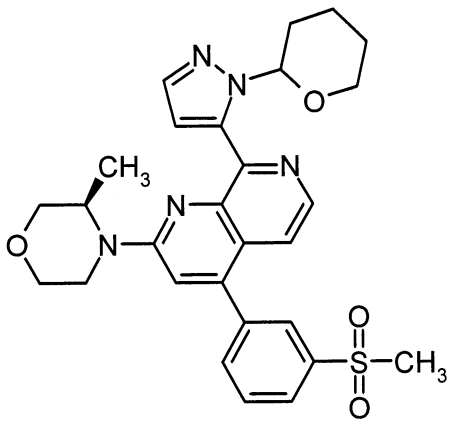
90 mg (0,20 mmol) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 5 ml metanol, 1 ml axit clohydric 2N (2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau 1 h, LC/MS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha nước được chiết năm lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa đi sắc ký hai lần [silicagel 60 (25 g, 30 µm); diclometan/metanol 96:4]. Thu được 52 mg (71% theo lý thuyết) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,46 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84-3,94 (2H), 4,04 (1H), 4,17 (1H), 4,46 (1H), 7,14 (1H), 7,32 (1H), 7,43 (1H), 7,47-7,58 (5H), 7,72 (1H), 8,38 (1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13,6, 40,6, 48,6, 66,7, 71,1, 106,3, 113,5, 117,8, 126,9, 120,8, 129,0, 129,2, 137,2, 140,1, 140,4, 140,5, 143,0 144,7, 149,9, 156,8. LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,32 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 372,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

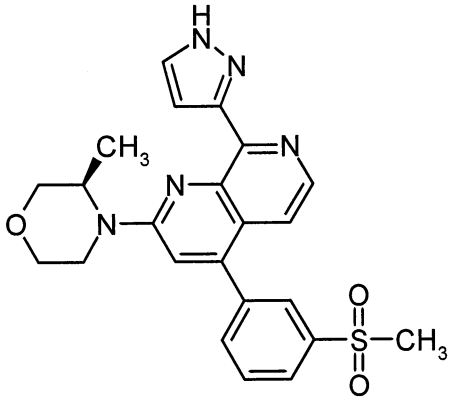
4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 120 mg (227 µmol) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat, 76 mg (0,38 mmol) axit 3-(metansulphonyl)phenylboronic, 18 mg (22,7 µmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) x diclometan và 296 mg (0,91 mmol) xesi cacbonat được cân và được hòa tan trong 1,5 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Hỗn hợp được loại khí ba lần và được khuấy ở 90°C trong 90 phút. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LC/MS. Trong điều kiện áp suất giảm, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (25 g, 30 µm); diclometan/metanol 98:2]. Thu được 72 mg (60% theo lý thuyết) 4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,32-1,37 (3H), 1,49-1,69 (1H), 1,69 (2H), 2,09 (2H), 2,55 (1H), 2,68 (3H), 3,27-3,39 (1H), 3,47 (1H), 3,59 (1H); 3,77 (2H), 3,94-4,48 (4H), 6,10 (1H), 6,93-6,95 (1H), 7,02-7,08 (1H), 7,20-7,25 (1H), 7,42 (1H), 7,71-7,79 (3H), 8,32-8,35 (2H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,43 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 534,3 $[M+H]^+$.

Bước b:

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



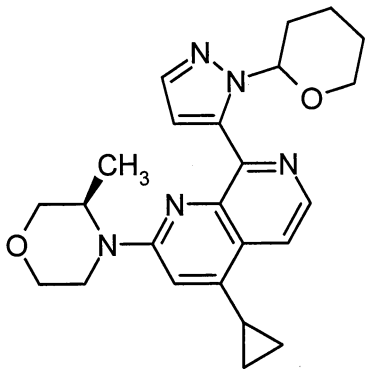
72 mg (0,13 mmol) 4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 5 ml metanol, 1 ml axit clohydric 2N (2 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau 1 h, LC/MS cho thấy nhóm bảo vệ được loại bỏ hoàn toàn. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha nước được chiết năm lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa đi sắc ký hai lần [silicagel 60 (25 g, 30 µm); diclometan/metanol 96:4]. Thu được 37 mg (61% theo lý thuyết) 4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,46 (3H), 2,66 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83-3,92 (2H), 4,04-4,20 (2H), 4,39 (1H), 6,91 (1H), 7,33-7,37 (2H), 7,42 (1H), 7,73-7,80 (3H), 8,33 (2H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 2,80 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

4-xyclopropyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin

Bước a:

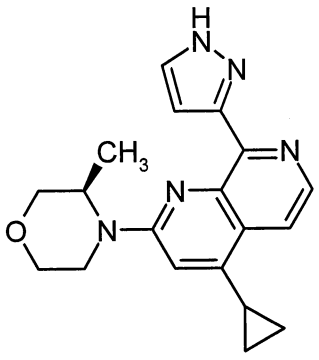
4-xyclopropyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 82 mg (0,1 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 652 mg (2,0 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 264 mg (0,5 mmol) 2-[(3*R*)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 86 mg (1 mmol) 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan trong 5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 4 h. Không cần xử lý, hỗn hợp được sắc ký trực tiếp [Puri-Flash, silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 100 mg (48% theo lý thuyết) 4-xyclopropyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ [ppm] = 6,9, 7,0, 12,5, 13,5, 22,8, 25,0, 30,0, 39,4, 39,7, 47,1, 47,7, 66,9, 67,0, 67,6, 71,1, 84,8, 108,8, 110,2, 116,6, 128,0, 128,1, 138,5, 138,6, 139,0, 139,1, 140,3, 141,7, 148,2, 149,6, 156,6, 156,7.

Bước b:

4-xyclopropyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin



100 mg (0,24 mmol) 4-xyclopropyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-

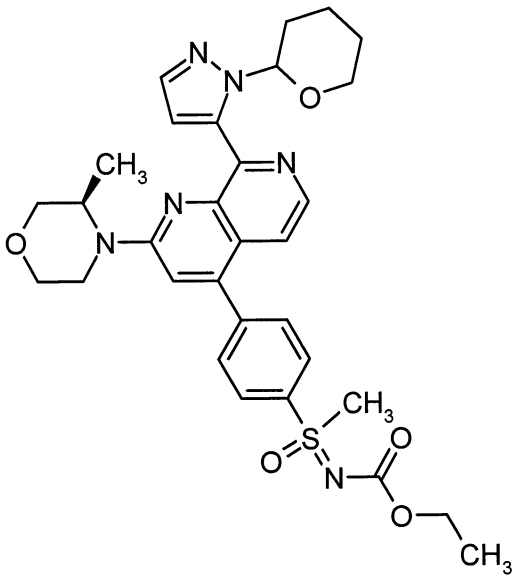
(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 5 ml metanol, và 1 ml (2 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [Puri-Flash, silica gel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 70 mg (88% theo lý thuyết) 4-xyclopropyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 74-76°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0,78-0,82 (2H), 1,14-1,17 (2H), 1,38-1,40 (3H), 2,24-2,28 (1H), 3,46-3,52 (1H), 3,64-3,71 (1H), 3,80-3,96 (3H), 4,11-4,15 (1H), 4,37-4,39 (1H), 6,86 (1H), 7,26-7,26 (1H), 7,68-7,69 (1H), 7,81-7,83 (1H), 8,44-8,45 (1H).

Ví dụ 30

4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit

Bước a:

4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit

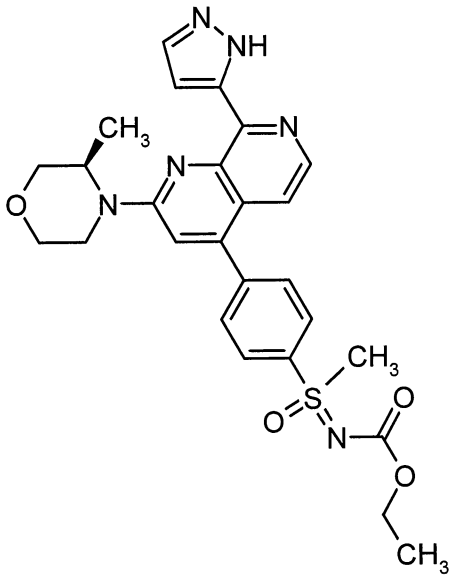


Trong môi trường argon, 48 mg (0,06 mmol) phức hợp gồm [1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 761 mg (2,34 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 308 mg (0,58 mmol) 2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 413 mg (1,17 mmol) pinacol ester trong 7,5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 245 mg (69% theo lý thuyết) 4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng bọt màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 605,3, R_t = 3,52 phút.

Bước b:

4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*(S)*-metylsulphoximit

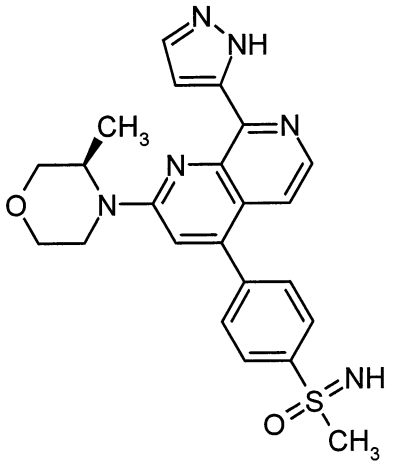


240 mg (0,40 mmol) 4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridine-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được hòa tan trong 10 ml etanol, và 4 ml (8 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Etanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được

cô đặc đến khô. Thu được 200 mg (97% theo lý thuyết) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 521,3, R_t = 3,00 phút.

Bước c:

4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit



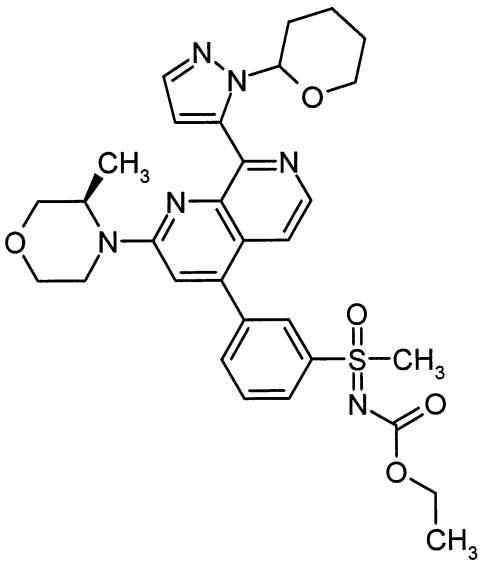
170 mg (0,33 mmol) 4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridine-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit được tạo huyền phù trong 5 ml natri metoxit (33%), và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 30 phút. Để xử lý, 20 ml nước được bổ sung và sau đó hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc. Chất rắn tạo thành được nghiền với 5 ml metanol, được lọc khỏi và được làm khô. Thu được 88 mg (57% theo lý thuyết) 4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 233-236°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,30-1,32 (3H), 3,17 (3H), 3,54 (1H), 3,55-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,81-3,84 (1H), 4,22-4,25 (1H), 4,35 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 449,3, R_t = 2,69 phút.

Ví dụ 31

3-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit

Bước a:

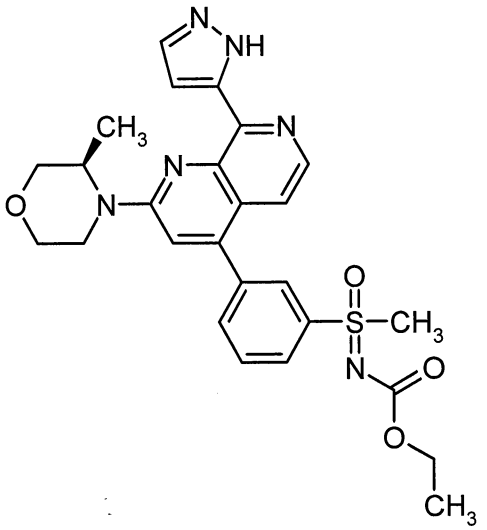
3-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit



Trong môi trường argon, 48 mg (0,06 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 761 mg (2,34 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 308 mg (0,58 mmol) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 413 mg (1,17 mmol) pinacol este trong 7,5 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 289 mg (82% theo lý thuyết) 3-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxy-cacbonyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 605,3, R_t = 3,56 phút.

Bước b:

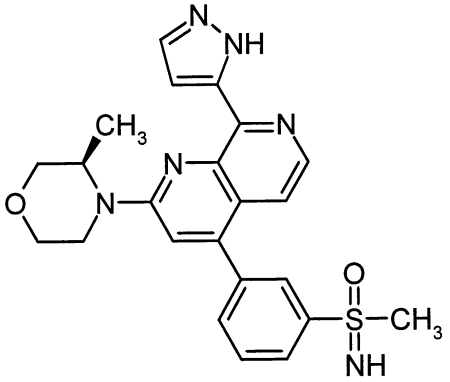
4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit



280 mg (0,46 mmol) 3-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được hòa tan trong 10 ml etanol, và 4 ml (10 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Etanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 220 mg (91% theo lý thuyết) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 521,3, R_t = 3,04 phút.

Bước c:

3-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit



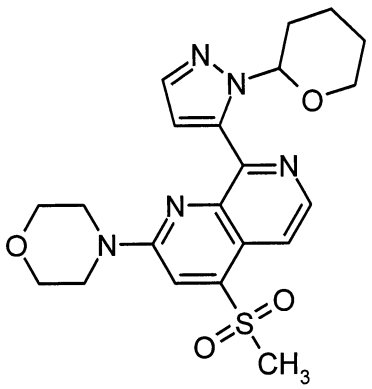
210 mg (0,40 mmol) 4-[2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit được tạo huyền phù trong 5 ml natri metoxit (33%), và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 30 phút. Để xử lý, 20 ml nước được bổ sung và sau đó hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc. Thu được 165 mg (91% theo lý thuyết) 3-[2-((*R*)-3-metyl-morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*S*-metylsulphoximit ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 79-81°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,30-1,32 (3H), 3,18 (3H), 3,57-3,58 (1H), 3,71-3,75 (1H), 3,82-3,85 (1H), 4,03-4,06 (1H), 4,21-4,24 (1H), 4,34 (1H), 4,67-4,68 (1H), 7,35-7,36 (1H), 7,42 (1H), 7,48 (1H), 7,65 (1H), 7,80-7,82 (2H), 8,12-8,14 (2H), 8,33-8,34 (1H), 13,40 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 449,3, R_t = 2,69 phút.

Ví dụ 32

4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

Bước a:

4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

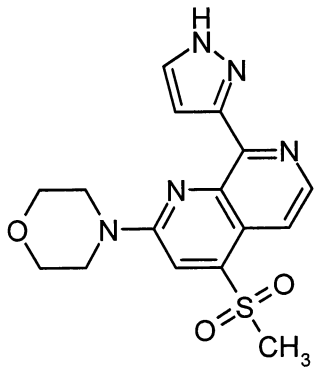


Dung dịch chứa 500 mg (1,25 mmol) 4-clo-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin, 140 mg (1,38 mmol) natri metansulphinat, 45 mg (0,13 mmol) đồng(II) triflometansulphonat và 29 mg (0,25 mmol) (±)-*trans*-1,2-diaminoxyclohexan trong 5 ml dimetyl sulphoxit được

khuấy ở 100°C trong 16 giờ. 20 ml nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột [Puri-Flash, silica gel 60 (40 g, 30 µm), diclometan/metanol 1:1 (300 ml)]. Theo cách này, thu được 4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất 300 mg (54% theo lý thuyết). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 444,3, R_t = 3,24 phút.

Bước b:

4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



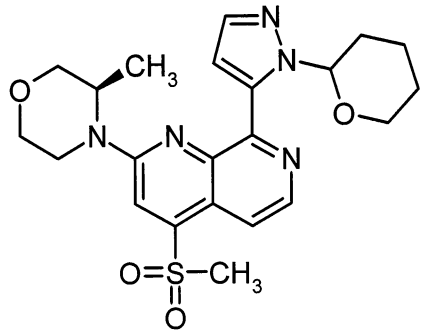
300 mg (0,67 mmol) 4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 5 ml metanol, và 1 ml (4 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại ở dạng rắn được nghiền với 5 ml metanol, được lọc khỏi và được làm khô. Thu được 146 mg (60% theo lý thuyết) 4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 271-273°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,48 (3H), 3,80 (8H), 7,35 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,14-8,16 (1H), 8,49-8,50 (1H), 13,43 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 360,2, R_t = 2,78 phút.

Ví dụ 33

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

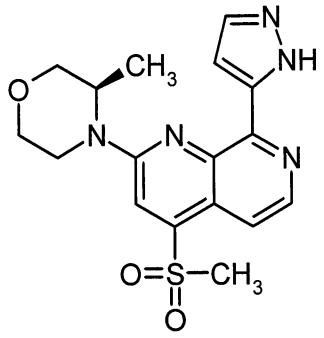
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfonyl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



4-clo-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (50 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (4 mL). Muối natri của axit metansulfinic (25 mg, 0,24 mmol, 2 đương lượng) và DMAP (1,5 mg, 0,012 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung. Khuấy phản ứng trong 16h ở 120°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (gradient 100% hexan đến 100% EtOAc). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 74% (46 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,24 (3H), 1,39 - 1,65 (3H), 1,89 - 2,03 (2H), 2,34 - 2,43 (1H), 3,20 - 3,29 (1H), 3,41 - 3,54 (5H), 3,58 - 3,73 (2H), 3,77 (1H), 3,94 - 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,45 - 4,56 (1H), 5,97 - 6,08 (1H), 6,89 (1H), 7,64 (1H), 7,84 (1H), 8,19 (1H), 8,54 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+ = 458$, $R_t = 1,01$ phút.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



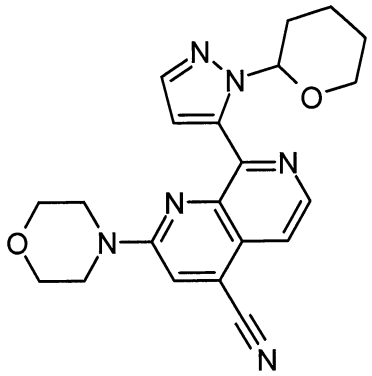
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfonyl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (38 mg, 0,084 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,5 mL) và H_2O (1 mL). Axit formic được bổ sung (1 mL) và phản ứng được khuấy trong 2h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết ba lần bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (gradient từ 100% hex đến 100% EtOAc đến EtOAc/EtOH : 8/2). Thu được hợp chất mong muốn với hiệu suất 85%. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,32 (3H), 3,36 - 3,46 (1H), 3,49 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,17 (1H), 4,57 - 4,66 (1H), 7,37 (1H), 7,63 - 7,66 (1H), 7,88 (1H), 8,14 (1H), 8,49 (1H), 13,46 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 374, R_t = 0,81 phút.

Ví dụ 34

2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-carbonitril

Bước a:

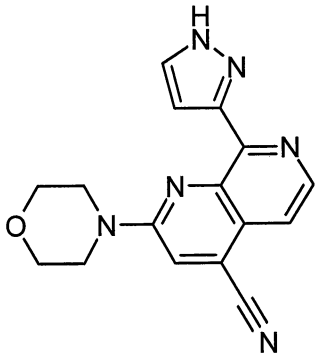
2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carbonitril



Trong môi trường argon, 34 mg (0,029 mmol) tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) được bổ sung vào huyền phù chứa 500 mg (0,97 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 43 mg (0,37 mmol) kẽm xyanua trong 5 ml dimetylformamit tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 1 giờ. 30 ml dung dịch natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 40 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được nghiền với 10 ml etyl axetat, được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 260 mg (68% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril ở dạng chất rắn không màu. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 391,3, R_t = 3,44 phút.

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-carbonitril



Một giọt nước và 2 ml (26 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 100 mg (0,26 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril. Sau 16 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được

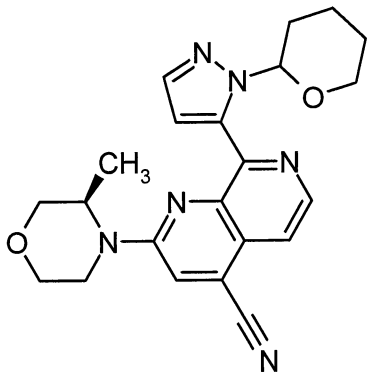
điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được nghiền với 5 ml cloroform, được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 30 mg (38% theo lý thuyết) 2-morpholin-4-yl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 256-258°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,65-7,66 (1H), 7,68-7,69 (1H), 8,28 (1H), 8,49-8,51 (1H), 13,42 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 306,1, R_t = 2,93 phút.

Ví dụ 35

2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril

Bước a:

2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril

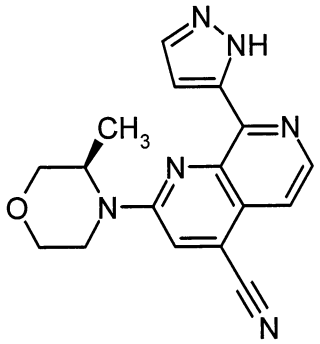


Trong môi trường argon, 4 mg (0,004 mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được bổ sung vào huyền phù chứa 60 mg (0,114 mmol) 2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 14 mg (0,114 mmol) kẽm xyanua trong 2 ml dimetylformamit tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 15 phút. Để xử lý, hỗn hợp gồm 25 ml nước và 25 ml dung dịch amoniac đậm đặc 50% được bổ sung vào hỗn hợp. Chất rắn kết tủa được lọc hút và rửa bằng 10 ml nước. Tiếp theo, chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 35 mg (76% theo lý

thuyết) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carbonitril ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 405,3, R_t = 3,53 phút.

Bước b:

2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril



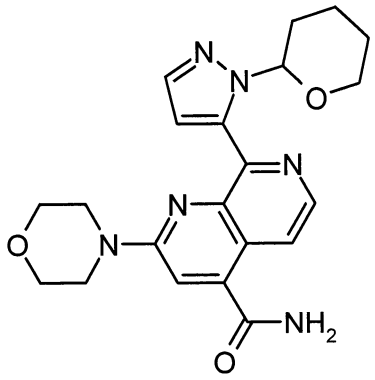
1 ml (2 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 35 mg (0,087 mmol) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril trong 2 ml metanol. Dung dịch được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Sau 18 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Chất rắn được kết tủa; được tách riêng và rửa bằng 10 ml nước. Tiếp theo, chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 18 mg (58% theo lý thuyết) 2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: [M+H]+ = 321,2, Rt = 3,08 phút.

Ví dụ 36

2-morpholin-4-yl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit

Bước a:

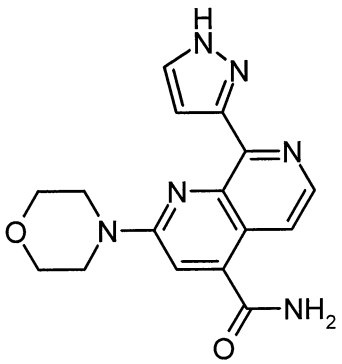
2-morpholin-4-yl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit



47 mg (0,85 mmol) kali hydroxit trong một giọt nước được bổ sung vào huyền phù chứa 300 mg (0,77 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril trong 15 ml isopropanol, và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 6 h. Cất loại dung môi và phần còn lại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để loại nhóm bảo vệ. Thu được 2-morpholin-4-yl-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất 314 mg (100% theo lý thuyết). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 409,3$, $R_t = 2,62$ phút.

Bước b:

2-morpholin-4-yl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit



Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 95 mg (0,23 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit. Sau 2 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Chất rắn kết tủa được lọc hút và được làm khô. Sản phẩm được sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); cloroform/metanol (1:1, 300 ml)]. Thu được 20 mg (25% theo lý thuyết) 2-(morpholin-

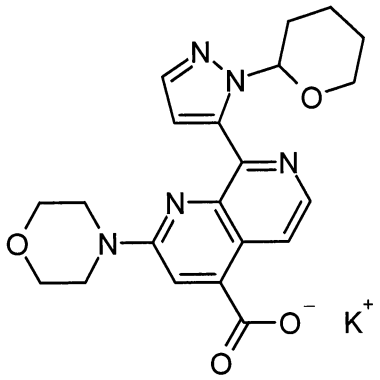
4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 282-285°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,61 (2H), 7,83-7,84 (1H), 7,89 (1H), 8,23 (1H), 8,37-8,39 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 37

4-metansulphonylmetyl-2-morpholin-4-yl-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

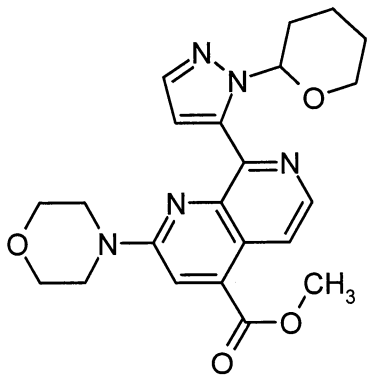
kali 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat



3,3 g (8,45 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carbonitril được tạo huyền phù trong 33 ml 2-metoxyetanol, 1,4 g (25,4 mmol) kali hydroxit trong 772 µl nước được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở 150°C trong 7 h. Do sự chuyển hóa vẫn chưa hoàn toàn, khuấy hỗn hợp ở 130°C trong 14 h nữa. Để xử lý, hầu hết dung môi được loại bỏ. Phần còn lại được nghiền với 10 ml isopropanol và 50 ml dietyl ete. Chất kết tủa rắn màu vàng thu được được lọc khỏi và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 2,74 g (72% theo lý thuyết) kali 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, R_t = 3,03 phút.

Bước b:

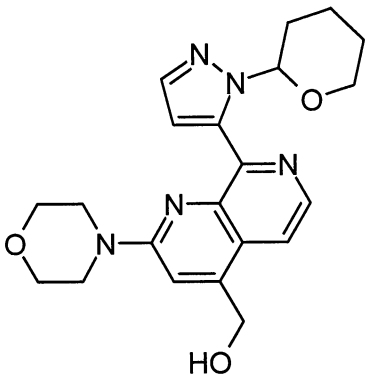
metyl 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxylat



630 mg (1,41 mmol) kali 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxylat được tạo huyền phù trong 10 ml tetrahydrofuran, 459 mg (1,41 mmol) xesi cacbonat và 102 µl (1,69 mmol) metyl iođua được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 32 h. Để xử lý, hầu hết dung môi được loại bỏ. 20 ml nước được bổ sung vào phần còn lại, và hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 30 ml cloroform. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Thu được 405 mg (68% theo lý thuyết) metyl 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 424,4, R_t = 3,50 phút.

Bước c:

{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol

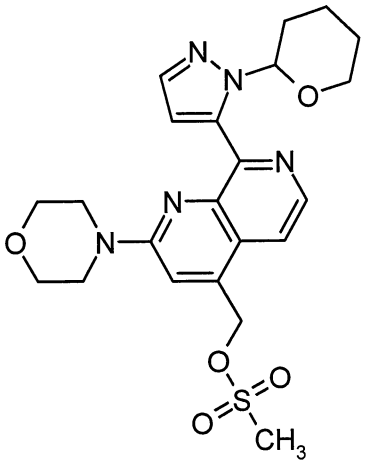


Ở 0°C và trong môi trường khí argon, 178 mg (4,68 mmol) lithi nhôm hydrua được bổ sung vào dung dịch chứa 660 mg (1,56 mmol) metyl 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxylat trong 16 ml tetrahydrofuran tuyệt đối, và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. 20 ml dung dịch

amoni chorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đồng thời làm lạnh bằng đá, và sau đó hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 30 ml cloroform. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 570 mg (93% theo lý thuyết) {2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol dưới dạng sản phẩm thô. Sản phẩm thô này chứa hai hợp chất. Theo phổ ^{1}H NMR, sản phẩm thô này chứa 30% {2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol và 70% hợp chất có thêm 2 số khối. Không thể tách hai sản phẩm bằng sắc ký, và vì vậy chúng được sử dụng ở bước tiếp theo dưới dạng sản phẩm thô. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 396,3, R_t = 2,95 phút.

Bước d:

2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ylmetyl metansulphonat

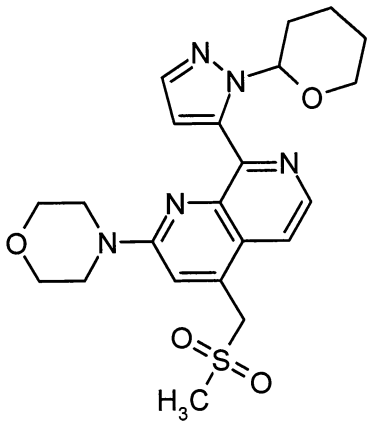


Trong môi trường khí argon và ở 10°C, 56 µl (0,72 mmol) metansulphonyl clorua được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 260 mg (0,66 mmol) {2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol và 119 µl (0,86 mmol) trietylamin trong 10 ml tetrahydrofuran tuyệt đối, và khuấy hỗn hợp ở 10°C trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 311 mg (100% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ylmetyl metansulphonat ở dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô này được sử dụng cho quá trình tổng hợp tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (phương pháp 1): m/z:

$[M+H]^+ = 474,3$, $R_t = 3,24$ phút.

Bước e:

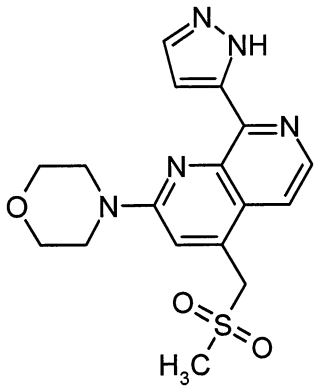
4-metansulphonylmetyl-2-(morpholin-4-yl-)8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Natri metylsulphinat được bổ sung từng chút một dung dịch chứa 311 mg (0,66 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ylmetyl metansulphonat trong 10 ml dimetyl sulphoxit tuyệt đối, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng 10 ml nước và tiếp theo được chiết ba lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Dung dịch hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa đi sắc ký [Puri-Flash, silica gel 60 (25 g, 30 µm); diclometan/metanol 95:5]. Thu được 80 mg (27% theo lý thuyết) 4-metansulphonylmetyl-2-(morpholin-4-yl-)8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 458,3$, $R_t = 2,89$ phút.

Bước f:

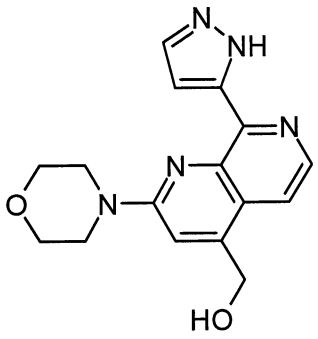
4-metansulphonylmetyl-2-morpholin-4-yl-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



30 mg (0,07 mmol) 4-metansulphonylmetyl-2-(morpholin-4-yl-)8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 1 ml metanol, và 0,5 ml (1 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 24 mg (98% theo lý thuyết) 4-metansulphonylmetyl-2-morpholin-4-yl-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 272-274°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,10 (3H), 3,74-3,81 (8H), 5,00 (2H), 7,36 (1H), 7,64 (2H), 7,94 (1H), 8,40 (3H), 13,31 (1H).

Ví dụ 38

[2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]metanol



50 mg (0,126 mmol) [2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol được hòa tan trong 1 ml metanol, và 0,5 ml (1 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước

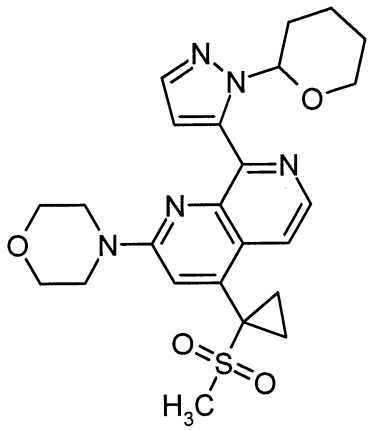
được chiết ba lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký Flashmaster [silica gel 60 (25 g, 30 µm); diclometan/metanol 95:5]. Thu được 20 mg (51% theo lý thuyết) [2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin-4-yl]metanol ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] =3,81 (8H), 4,95 (2H), 7,47-7,48 (1H), 7,68 (1H), 7,89-7,92 (2H), 8,35-8,36 (1H), 13,31 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 312,2, R_t = 2,31 phút.

Ví dụ 39

4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

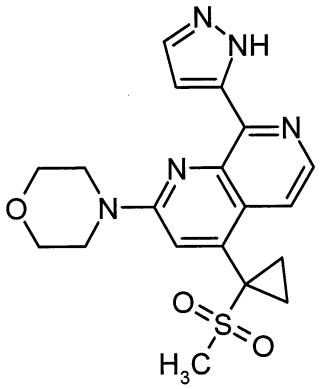


330 µl dung dịch natri hydroxit đậm đặc 50% được bổ sung vào dung dịch chứa 150 mg (0,328 mmol) 4-metansulphonylmetyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin, 28 µl (0,319 mmol) 1,2-dibromoetan và 10 mg (0,032 mmol) tetrabutylamoni bromua trong 960 µl tetrahydrofuran tuyệt đối, và tiếp theo, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Màu của huyền phù đổi từ xanh lá cây đậm sang nâu đậm. Bổ sung tiếp 28 µl (0,319 mmol) 1,2-dibromoetan, 10 mg (0,032 mmol) tetrabutylamoni bromua và 330 µl

dung dịch natri hydroxit đậm đặc 50%, và khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng 10 ml nước và tiếp theo được chiết ba lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột trên Flashmaster [silica gel 60 (2 × 25 g, 30 µm), diclometan/metanol 95:5]. Thu được 23 mg (15% theo lý thuyết) 4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này chưa tinh khiết, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 484,2, R_t = 2,75 phút.

Bước b:

4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



0,5 ml (1 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 23 mg (0,048 mmol) 4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl)]-[1,7]naphtyridin trong 1 ml metanol. Dung dịch được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Sau 18 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 18 mg (85% theo lý thuyết) 4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(2*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 220-234°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] =1,39-2,09 (4H), 3,06 (3H), 3,79-3,80 (8H), 7,36 (1H), 7,61 (1H),

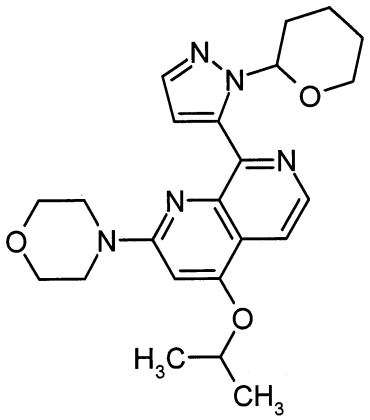
7,82-7,88 (2H), 8,39-8,41 (1H), 13,36 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 400,30, R_t = 2,21 phút.

Ví dụ 40

4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

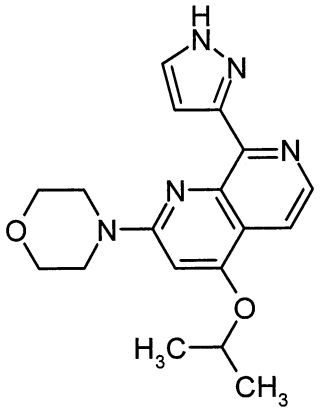
4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



44 mg (0,31 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 100 mg (0,26 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol và 45 mg (0,26 mmol) iodopropan trong 6 ml axetonitril khan (MeCN). Khuấy huyền phù ở 85°C trong 7 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LCMS. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 90 mg (81% theo lý thuyết) 4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 424,3, R_t = 3,66 phút.

Bước b:

4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



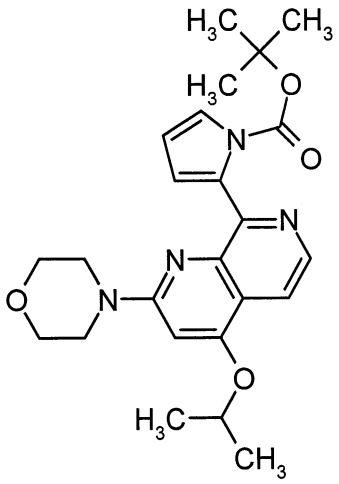
Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 80 mg (0,19 mmol) 4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin. Sau 10 phút, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 μm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 40 mg (59% theo lý thuyết) 4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng bọt màu vàng. m.p. 73-74°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (6H), 3,64-3,67 (4H), 3,89-3,92 (4H), 4,75-4,78 (1H), 6,37 (1H), 7,23 (1H), 7,67 (1H), 7,71 (1H), 8,38 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 340,3, R_t = 2,95 phút.

Ví dụ 41

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-8-(1H-pyrol-2-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

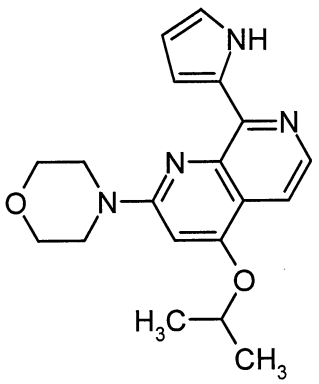
tert-butyl 2-[2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-1,7-naphtyridin-8-yl]-1H-pyrol-1-carboxylat



Trong môi trường argon, 20 mg (0,024 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,24 mmol) 8-clo-2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-1,7-naphtyridin và 57 mg (0,27 mmol) axit [1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrol-2-yl]boronic trong 2 ml axetonitril và 2 ml dung dịch nước kali cacbonat 2M. Hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở 130 °C trong 10 phút. Sau khi làm nguội, DCM được bổ sung và hỗn hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng cách tách nhờ HPLC (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 35 mg (0,08 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,92 (9H), 1,37 (6H), 3,52 (4H), 3,63 (4H), 5,05 (1H), 6,29 (1H), 6,39 (1H), 6,76 (1H), 7,37 (1H), 7,63 (1H), 8,20 (1H).

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-8-(1H-pyrol-2-yl)-1,7-naphtyridin



7 µl (0,096 mmol) TFA được bổ sung vào dung dịch chứa 9 mg (0,020 mmol) tert-butyl 2-[2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-1,7-naphtyridin-8-yl]-1H-pyrol-1-

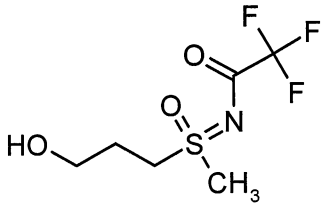
carboxylat trong 2 ml DCM và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút. Bổ sung tiếp 7 µl (0,096 mmol) TFA và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Bổ sung tiếp 23 µl (0,32 mmol) TFA và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 8 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng DCM (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 9 mg (0,027 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,50 (6H), 3,70 (4H), 3,96 (4H), 4,80 (1H), 6,41 (2H), 7,03 (1H), 7,48 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 11,53 (1H).

Ví dụ 42

4-[3-(S-metylsulfonimidoyl)propoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

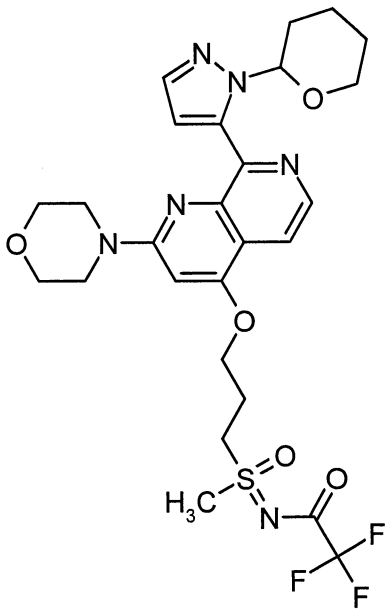
2,2,2-triflo-N-[(3-hydroxypropyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]axetamit



Hỗn hợp gồm 1,00 g (2,83 mmol) N-[{3-[(benzyloxy)metoxy]propyl}(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit và 0,75 g paladi trên than cacbon (10%) trong 100 ml etanol được khuấy trong môi trường hydro trong 90 phút ở 80°C. 0,50 g paladi trên than cacbon (10%) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ nữa trong môi trường hydro ở 80°C. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc để thu được 0,61 g sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,18 (2H), 3,41 (3H), 3,61 (1H), 3,72 (1H), 3,86 (2H).

Bước b:

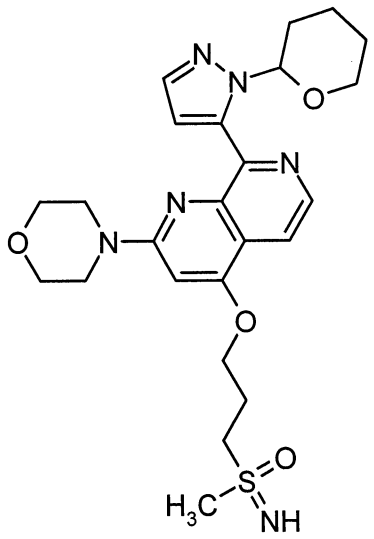
2,2,2-triflo-N-{metyl[3-({2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]oxido-λ^6-sulfanyliden}axetamit



Dung dịch chứa 26 µl (0,13 mmol) diisopropyl azodicarboxylat trong 0,1 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 50 mg (0,13 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol, 28 mg crude 2,2,2-triflo-N-[(3-hydroxypropyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]axetamit và 34 mg (0,13 mmol) triphenylphosphin trong 0,5 ml THF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. 94 mg (0,36 mmol) triphenylphosphin và 71 µl (0,36 mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cuối cùng, 34 mg (0,13 mmol) triphenylphosphin và 26 µl (0,13 mmol) diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ trước khi nó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM to DCM / etanol 15%) để thu được 34 mg sản phẩm với độ tinh khiết xấp xỉ 70%.

Bước c:

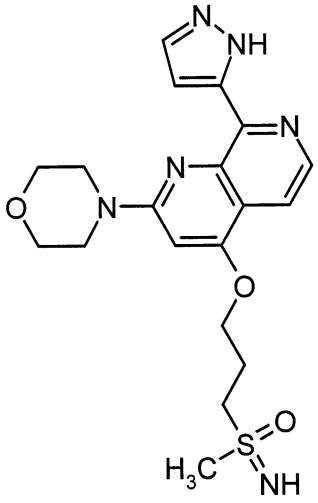
4-[3-(S-metylsulfonimidoyl)propoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



39 mg (0,29 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 34 mg 2,2,2-triflo-N-{metyl[3-({2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]oxido-λ^6-sulfanyliden}axetamit (độ tinh khiết xấp xỉ 70%) trong 1,2 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Dung dịch nước natri clorua được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 27 mg sản phẩm mong muốn với độ tinh khiết xấp xỉ 66%.

Bước d:

4-[3-(S-metylsulfonimidoyl)propoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



0,06 ml (0,12 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 27 mg 4-[3-(S-metylsulfonimidoyl)propoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-

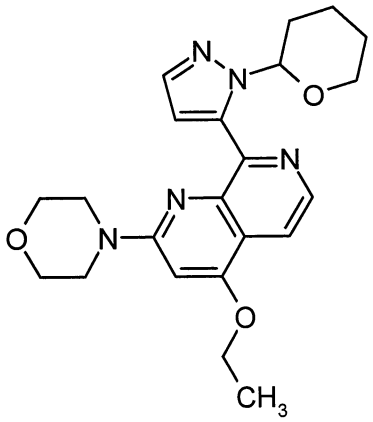
(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (độ tinh khiết xấp xỉ 66%) trong 0,25 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 3 mg (0,007 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2,32 (2H), 2,99 (3H), 3,31 (2H), 3,75 (4H), 3,80 (4H), 4,41 (2H), 6,90 (1H), 7,38 (1H), 7,62 (1H), 7,81 (1H), 8,35 (1H), 13,37 (1H).

Ví dụ 43

4-etoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

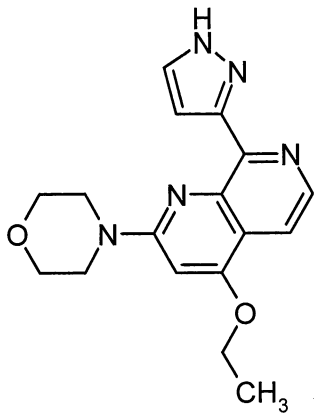
4-etoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



44 mg (0,31 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 100 mg (0,26 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol và 21 µl (0,26 mmol) iodoetan trong 6 ml axetonitril khan (MeCN). Khuấy huyền phù ở 85°C trong 2 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LCMS. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, R_t = 3,53 phút.

Bước b:

4-etoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



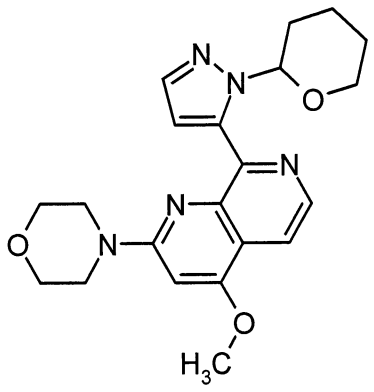
Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 107 mg (0,26 mmol) 4-etoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. 5 ml metanol được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 25 mg (29% theo lý thuyết) 4-etoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 173-175°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1,57-1,61 (3H), 3,70-3,72 (4H), 3,92-3,95 (4H), 4,22-4,27 (2H), 6,41 (1H), 7,25 (2H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,42 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 326,3, R_t = 2,81 phút.

Ví dụ 44

4-metoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

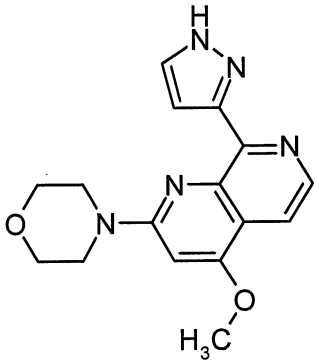
4-metoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



44 mg (0,31 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 100 mg (0,26 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol và 32 µl (0,26 mmol) metyl iodua trong 6 ml axetonitril khan. Khuấy huyền phù ở 85°C trong 2 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LCMS. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được cho phản ứng tiếp mà không cần tinh chế. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 396,3, R_t = 3,33 phút.

Bước b:

4-metoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 103 mg (0,26 mmol) 4-metoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 10 phút, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được nghiền với 5 ml metanol. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 30 mg (35% theo lý thuyết) 4-

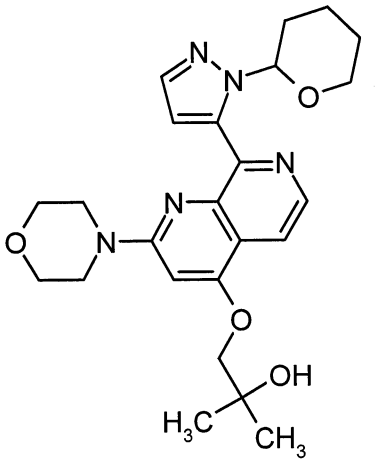
metoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 234-235°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,67-3,69 (4H), 3,91-3,93 (4H), 4,01 (3H), 6,36 (1H), 7,25 (1H), 7,68 (2H), 8,40 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 312,3, R_t = 2,60 phút.

Ví dụ 45

2-metyl-1-{[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]oxy}propan-2-ol

Bước a:

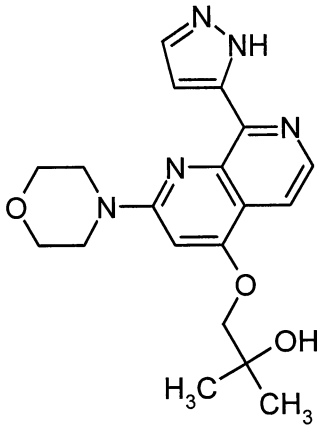
2-metyl-1-({2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propan-2-ol



87 mg (0,63 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp gồm 60 mg (0,16 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol và 102 mg (0,94 mmol) 1-clo-2-metylpropan-2-ol trong 5,0 ml etanol và 0,5 ml nước và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 20 giờ. 51 mg (0,47 mmol) 1-clo-2-metylpropan-2-ol và 44 mg (0,32 mmol) kali cacbonat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 24 giờ nữa ở 70°C. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 17 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

Bước b:

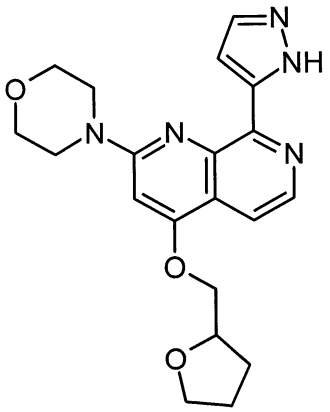
2-metyl-1-{[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]oxy}propan-2-ol



0,04 ml (0,08 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 16 mg 2-metyl-1-({2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propan-2-ol trong 0,2 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,50 (6H), 3,72 (4H), 3,95 (4H), 4,02 (2H), 6,45 (1H), 7,28 (1H), 7,72 (1H), 7,73 (1H), 8,44 (1H),

Ví dụ 46

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-1,7-naphtyridin

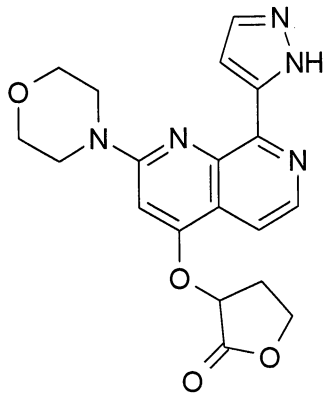


Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (259 mg, 0,43 mmol), 2-(bromometyl)tetrahydrofuran (126 mg,

0,68 mmol) và Xesicacbonat (181 mg, 0,56 mmol) trong DMF (1,63 ml) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100°C trong một giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, dung dịch nước HCl đậm đặc (0,49 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong hai giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được xử lý trong diclometan (10 ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (2x10ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (điều kiện axit). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 4% (7 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,75-2,15 (4H), 3,73-3,88 (10H), 4,25-4,36 (3H), 6,94 (1H), 7,39 (1H), 7,70 (1H), 7,75 (1H), 8,36 (1H), 13,52 (1H).

Ví dụ 47

3-{[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]oxy}dihydrofuran-2(3H)-on

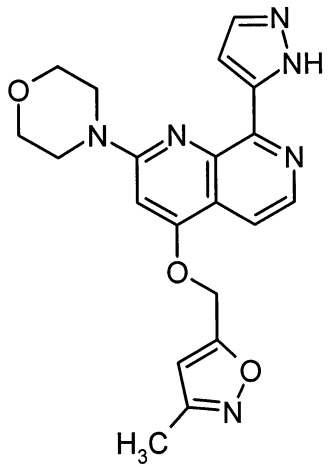


Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (242 mg, 0,40 mmol), 3-bromodihydrofuran-2(3H)-on (99 mg, 0,60 mmol) và Xesicacbonat (169 mg, 0,52 mmol) trong DMF (2 ml) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100°C trong một giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, dung dịch nước HCl đậm đặc (0,49 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong hai giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được xử lý trong diclometan (10 ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (2x10ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (điều kiện axit). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 4% (7 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,91-2,95 (1H), 3,67-3,80 (9H), 4,36 (1H), 4,55 (1H), 5,80 (1H), 7,08 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,70 (1H), 8,34 (1H), 13,33 (1H).

Ví dụ 48

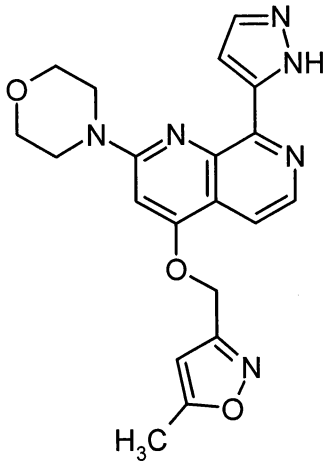
4-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (283 mg, 0,47 mmol), 5-(bromometyl)-3-metyl-1,2-oxazol (123 mg, 0,70 mmol) và Xesicacbonat (197 mg, 0,61 mmol) trong DMF (1,78 ml) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100°C trong một giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, dung dịch nước HCl đậm đặc (0,7 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong hai giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được xử lý trong diclometan (10 ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (2x10ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (điều kiện axit). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 3 % (6 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,27 (3H), 3,76 (8H), 5,57 (2H), 6,65 (1H), 7,06 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,69 (1H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ví dụ 49

4-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



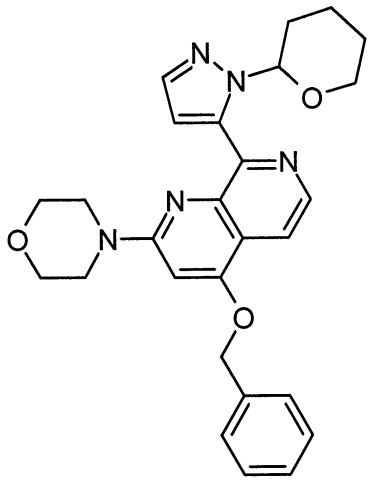
Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (264 mg, 0,35 mmol), 3-(bromometyl)-5-metyl-1,2-oxazol (91 mg, 0,51 mmol) và Xesicacbonat (147 mg, 0,45 mmol) trong DMF (1,32 ml) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100°C trong một giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ môi trường, dung dịch nước HCl đậm đặc (0,51 ml) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong hai giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được xử lý trong diclometan (10 ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (2x10ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký HPLC (điều kiện axit). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 10 mg. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 2,46 (3H), 3,77 (8H), 5,49 (2H), 6,52 (1H), 7,09 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,72 (1H), 8,34 (1H), 13,38 (1H).

Ví dụ 50

4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

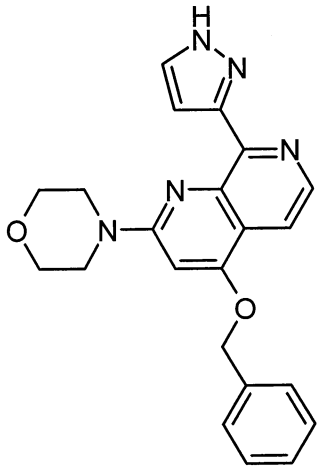
4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



44 mg (0,31 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 100 mg (0,26 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol, 31 µl (0,26 mmol) benzyl bromua và 4 mg (0,024 mmol) kali iodua trong 6 ml axetonitril khan (MeCN). Khuấy huyền phù ở 85°C trong 2 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LCMS. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 90 mg (73% theo lý thuyết) 4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 472,3, R_t = 3,86 phút.

Bước b:

4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



Một giọt nước và 1 ml (13 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 90 mg (0,19 mmol) 4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-

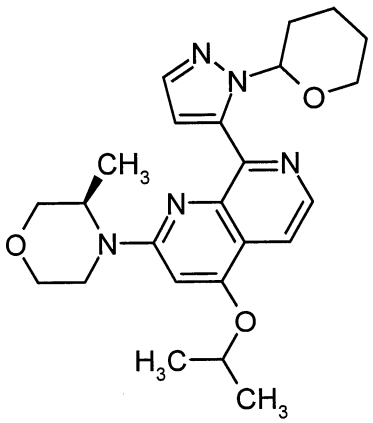
3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 10 phút, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. 5 ml metanol được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 40 mg (54% theo lý thuyết) 4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 217-219°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,69-3,71 (t, 4H), 3,92-3,94 (t, 4H), 5,29 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 388,3, R_t = 3,23 phút.

Ví dụ 51

4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

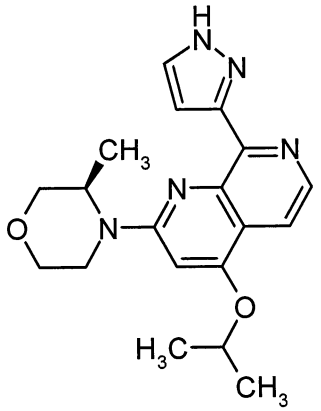


84 mg (0,61 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 200 mg (0,51 mmol) 2-[(*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-ol và 101 µl (1,01 mmol) iodopropan trong 4 ml axetonitril khan. Khuấy huyền phù ở 85°C trong 3 giờ. Giám sát tiến trình phản ứng bằng LCMS. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (25 g, 30 µm);

etyl axetat (100 ml)]. Thu được 60 mg (27% theo lý thuyết) 4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LCMS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 438,4, R_t = 3,73 phút.

Bước b:

4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



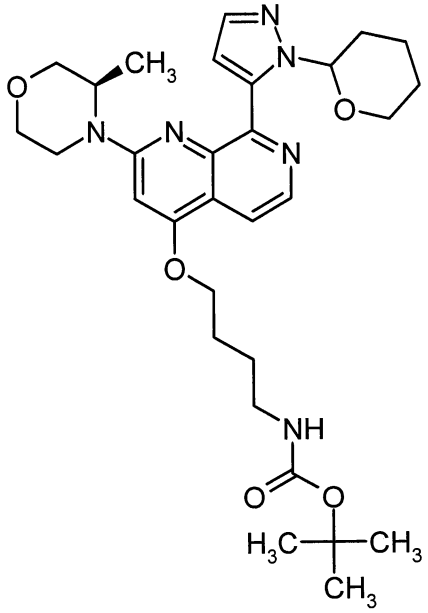
80 mg (0,18 mmol) 4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 2 ml metanol, và 2 ml (4 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Etanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 45 mg (70% theo lý thuyết) 4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 75-77°C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,38-1,41 (3H), 1,47-1,49 (6H), 3,44-3,51 (1H), 3,65-3,72 (1H), 3,81-3,91 (3H), 4,01-4,15 (1H), 4,30-4,33 (1H), 4,74-4,79 (1H), 6,37 (1H), 7,22 (1H), 7,67-7,68 (1H), 7,70-7,72 (1H), 8,36-8,37 (1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 354,4, R_t = 2,92 phút.

Ví dụ 52

tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat

Bước a:

tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat

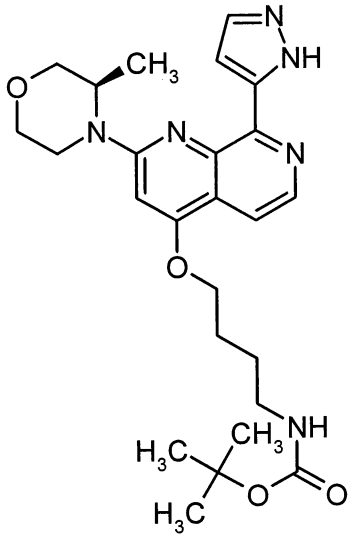


2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,41 g, 1,0 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (12 mL). 4-(Boc-amino)butyl bromua (0,53 g, 2,1 mmol, 2 đương lượng) và K_2CO_3 (0,72 g, 5,2 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Huyền phù được pha loãng bằng EtOAc và được lọc. Pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient Hex/EtOAc 9/1 đến 100% EtOAc). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 87% (0,52 g). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,14 - 1,24 (3H), 1,38 (9H), 1,41 - 1,69 (5H), 1,80 - 1,90 (2H), 1,99 (2H), 2,30 - 2,42 (1H), 3,03 (2H), 3,10 - 3,29 (2H), 3,40 - 3,52 (1H), 3,73 (3H), 3,91 - 3,99 (1H), 4,12 (1H), 4,27 (2H), 4,45 - 4,58 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,75 (1H), 6,84 - 6,95 (2H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,35 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 567, R_t = 1,31 phút.

Bước b:

tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat



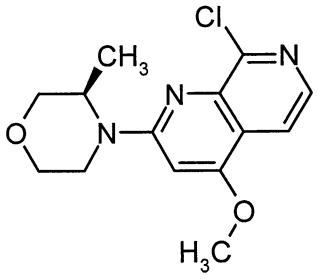
Tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat (20 mg, 0,035 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (0,5 mL) và nước (0,5 mL). Axit axetic (0,12 mL, 1,8 mmol, 50 đương lượng) được bổ sung. Sau 2 giờ, axit formic (0,10 mL, 2,6 mmol, 75 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (gradient 1/1 Hex/EtOAc đến 100% EtOAc đến 9/1 EtOAc/MeOH). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 68% (12 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,20 - 1,30 (4H), 1,37 (9H), 1,57 - 1,67 (2H), 1,80 - 1,89 (2H), 3,03 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,56 - 4,65 (1H), 6,81 (1H), 6,89 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,32 (1H), 13,37 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 483, R_t = 0,98 phút.

Ví dụ 53

4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

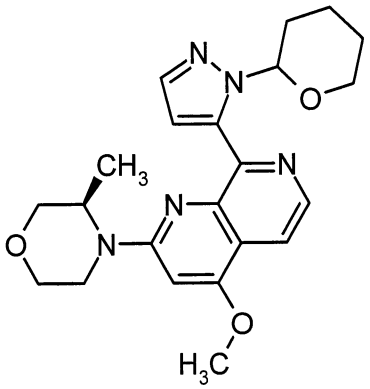
8-clo-4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin



320 mg (2,32 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 540 mg (1,93 mmol) 8-clo-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin-4-ol và 144 µl (2,32 mmol) iodometan trong 10 ml axetonitril. Khuấy huyền phù ở 80°C trong 5 giờ. Để xử lý, 20 ml nước được bổ sung vào hỗn hợp. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 30 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tách by sắc ký cột [Puri-Flash, silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (200 ml)]. Thu được 270 mg (48%) 8-clo-4-metoxy-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng dầu màu vàng. LCMS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 294,3, R_t = 3,43 phút.

Bước b:

4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

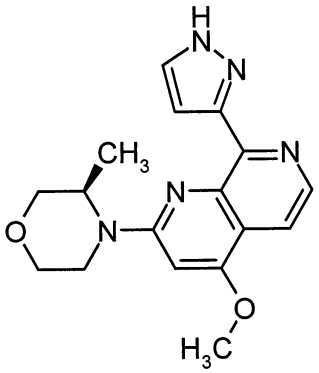


Trong môi trường argon, 145 mg (0,18 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) và 1,15 g (3,54 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 260 mg (0,89 mmol) 8-clo-4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-[1,7]naphtyridin và 369 mg (1,33 mmol) 1-(tetrahydropyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol trong 12 ml 1,4-dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 6 giờ. Dung

dịch phản ứng màu nâu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột [silica gel 60 (30 g); etyl axetat (200 ml)]. Theo cách này, phân lập được 360 mg (99% theo lý thuyết) 4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, R_t = 3,46 phút.

Bước c:

4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



360 mg (0,88 mmol) 4-isopropoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 10 ml metanol, và 2 ml (4 mmol) axit clohydric 2N được bổ sung. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. 5 ml etyl axetat được bổ sung vào phần còn lại. Chất rắn kết tủa thu được được lọc khỏi và được làm khô. Thu được 120 mg (42% theo lý thuyết) 4-metoxy-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin và 100 mg (35% theo lý thuyết) sản phẩm nhiễm tạp ở mức độ không đáng kể ở dạng chất rắn màu be. m.p. 193-195°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 1,27-1,29 (3H), 3,31-3,32 (1H), 3,56-3,57 (1H), 3,70-3,73 (1H), 3,82-3,85 (1H), 3,85-4,06 (1H), 4,04 (3H), 4,15-4,17 (1H), 4,61-4,63 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,70-7,71 (1H), 8,32-8,33 (1H), 13,36 (1H).

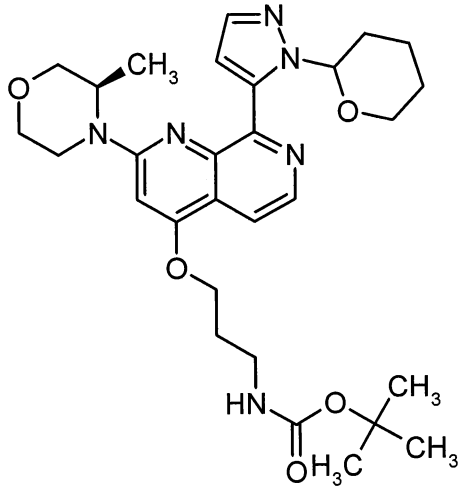
Ví dụ 54

tert-butyl [3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]carbamat

Bước a:

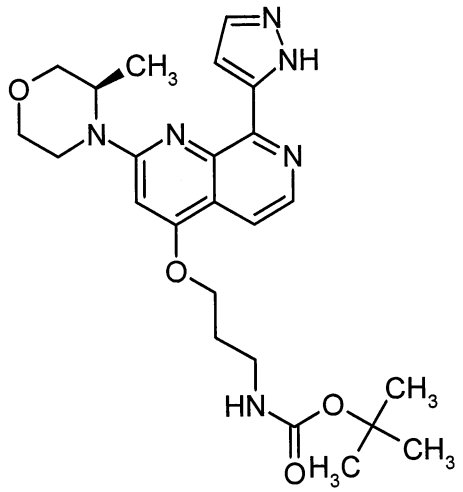
tert-butyl [3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]carbamat



2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,37 g, 0,93 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (6 mL). N-Boc-3-chloropropylamin (0,36 g, 1,9 mmol, 2 đương lượng) và K_2CO_3 (0,64 g, 4,7 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc, chất rắn được rửa bằng CH_2Cl_2 và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient 100% hexan đến 100% EtOAc). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 70% (0,36 g). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,13 - 1,23 (3H), 1,36 (9H), 1,40 - 1,64 (3H), 1,89 - 2,04 (4H), 2,30 - 2,41 (1H), 3,10 - 3,29 (4H), 3,40 - 3,51 (1H), 3,57 - 3,79 (3H), 3,92 - 3,99 (1H), 4,07 - 4,17 (1H), 4,27 (2H), 4,45 - 4,58 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,71 - 6,77 (1H), 6,88 - 6,98 (2H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,36 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 553 R_t = 1,23 phút.

Bước b:

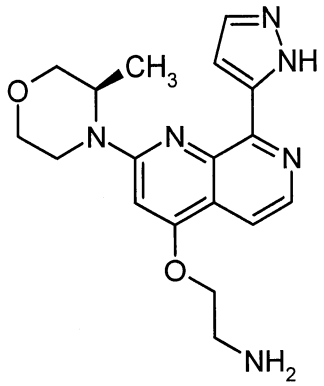
tert-butyl [3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]carbamat



Tert-butyl [3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]carbamat (20 mg, 0,036 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (0,5 mL) và nước (0,5 mL). Axit formic (0,10 mL, 2,7 mmol, 75 đương lượng) được bổ sung và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và pha nước được chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất 86% (15 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 1,36 (9H), 1,93 - 2,02 (2H), 3,18 (2H), 3,25 - 3,30 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (1H), 4,27 (2H), 4,55 - 4,63 (1H), 6,80 (1H), 6,95 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,33 (1H), 13,37 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 469, R_t = 0,96 phút.

Ví dụ 55

2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etanamin



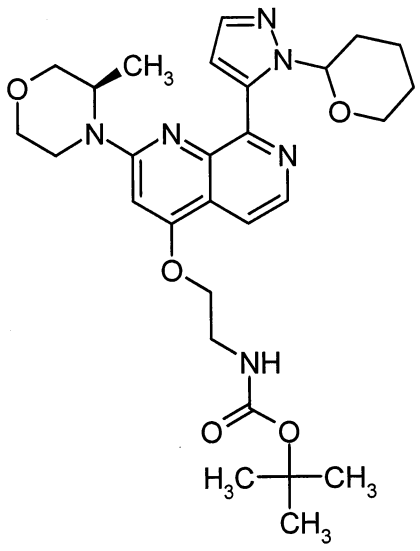
Tert-butyl [2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etyl]carbamat (0,36 g, 0,67 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (4,3 mL) và axit trifloaxetic (2,6 mL, 33 mmol, 50 đương lượng) được bổ sung. Khuấy phản ứng trong 16h ở nhiệt độ trong phòng và ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết 3 lần bằng EtOAc và pha hữu cơ được rửa bằng H_2O và dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (gradient hex/EtOAc :7/3 đến 100% EtOAc đến EtOAc/EtOH:9/1). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc và EtOH được bổ sung. Huyền phù được lọc và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 11% (26 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 3,24 - 3,31 (1H), 3,55 (1H), 3,67 - 3,78 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,32 - 4,41 (3H), 4,57 - 4,67 (1H), 6,85 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,75 (1H), 8,33 (1H), 9,77 (1H), 13,37 (1H).

Ví dụ 56

tert-butyl [2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etyl]carbamat

Bước a:

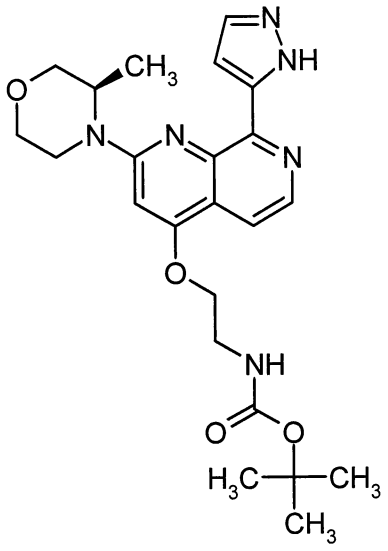
tert-butyl [2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etyl]carbamat



2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,40 g, 1,0 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (10 mL). K_2CO_3 (0,70 g, 5,0 mmol, 2 đương lượng) và tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (0,45 g, 2,0 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào. Khuấy phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và huyền phù được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (gradient Hex/EtOAc: 8/2 đến hex/EtOAc 1/9). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 84% (0,46 g). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,19 (3H), 1,32 - 1,49 (11H), 1,49 - 1,64 (1H), 1,89 - 2,04 (2H), 2,30 - 2,40 (1H), 3,10 - 3,30 (2H), 3,40 - 3,51 (3H), 3,73 (3H), 3,90 - 3,99 (1H), 4,09 - 4,18 (1H), 4,19 - 4,23 (2H), 4,47 - 4,59 (1H), 6,01 - 6,13 (1H), 6,78 (1H), 6,92 (1H), 7,21 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,34 (1H). LC-MS (phương pháp 3): m/z: $[M+H]^+$ = 539, R_t = 1,23 phút.

Bước b:

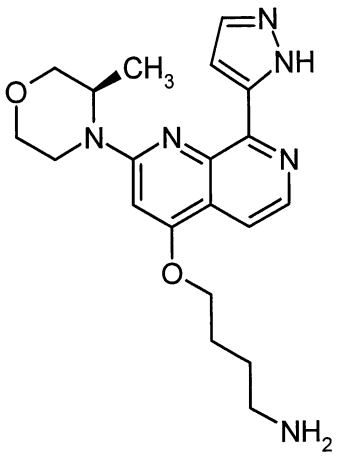
tert-butyl [2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etyl]carbamat



Tert-butyl [2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etyl]carbamat (0,10 g, 0,19 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,2 mL) và axit trifloaxetic (0,29 mL, 3,7 mmol, 20 đương lượng) được bổ sung. Khuấy phản ứng trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng và ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Huyền phù được lọc và chất rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (gradient từ hex/EtOAc: 1/1 đến 100% EtOAc đến 100% EtOH). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 28% (24 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (3H), 1,39 (9H), 3,24 - 3,30 (1H), 3,46 (2H), 3,52 - 3,62 (1H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 3,99 - 4,09 (1H), 4,17 (1H), 4,22 (2H), 4,61 (1H), 6,84 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,60 (1H), 7,83 (1H), 8,31 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 57

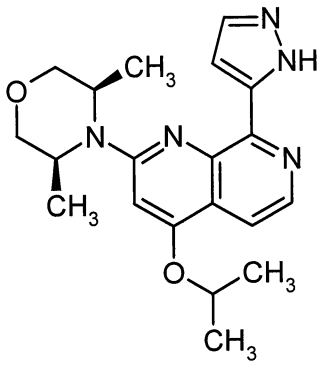
4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butan-1-amin



Tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat (0,10 g, 0,18 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,1 mL) và TFA (0,27 mL, 3,5 mmol, 20 đương lượng) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Huyền phù được lọc và chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được sản phẩm mong muốn mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất định lượng. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,27 (3H), 1,73 - 1,84 (2H), 1,88 - 1,98 (2H), 2,86 - 2,95 (2H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,84 (1H), 4,02 - 4,10 (1H), 4,15 (1H), 4,30 (2H), 4,61 (1H), 6,82 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H), 7,61 (2H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 58

2-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

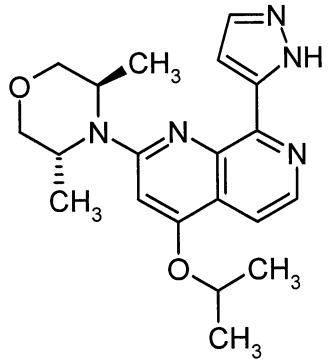


8-clo-2-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-1,7-naphtyridin

(0,10 g, 0,28 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DME (3 mL). Pinacol este của axit 1-(2-tetrahydropyranyl)-1H-pyrazol-5-boronic (0,24 g, 0,84 mmol, 3 đương lượng), K_2CO_3 (0,11 g, 0,84 mmol, 3 đương lượng), bis(triphenylphosphin)paladi(II)-clorua (20 mg, 0,030 mmol, 0,1 đương lượng) và H_2O (1,5 mL) được bổ sung lần lượt. Phản ứng này được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ bằng lò vi sóng ở 130°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (H_2O(HCOOH)/CH_3CN : 50:50 đến 30:70). Sản phẩm đã tinh chế được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong CH_2Cl_2 và được rửa hai lần bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn với hiệu suất 54 % (56 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,37 (6H), 1,41 (6H), 3,69 (2H), 3,88 (2H), 4,50 (2H), 5,07 (1H), 6,70 (1H), 7,36 (1H), 7,60 (1H), 7,69 (1H), 8,29 (1H), 13,38 (1H).

Ví dụ 59

2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

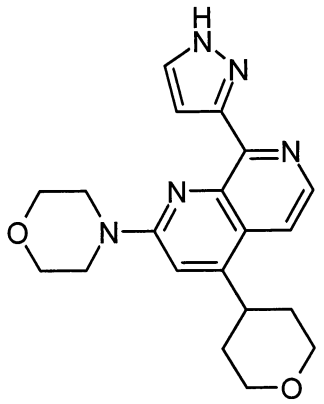


8-clo-2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-1,7-naphtyridin (40 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) , pinacol este của axit 1-(2-tetrahydropyranyl)-1H-pyrazole-5-boronic (50 mg, 0,18 mmol, 1,5 đương lượng), K_2CO_3 (2 M trong H_2O, 0,18 mL, 0,36 mmol, 3 đương lượng) và bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (8,5 mg, 0,011 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào DME (1,1 mL). Phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ bằng lò vi sóng ở 130°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn

hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (H_2O(HCOOH)/CH_3CN : 48:52 đến 68:32). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 20% (9,8 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (6H), 1,41 (6H), 3,67 (2H), 4,11 (2H), 4,22 - 4,31 (2H), 4,99 - 5,09 (1H), 6,83 (1H), 7,44 (1H), 7,61 (1H), 7,73 (1H), 8,36 (1H), 13,28 - 13,56 (1H).

Ví dụ 60

2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,7-naphtyridin



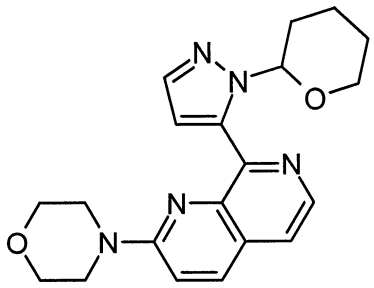
75 mg (0,20 mmol) 4-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin được hòa tan trong 50 ml metanol, 50 mg paladi/cacbon (10 phần trăm) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa ở 2 bar ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được lọc qua celite và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được nghiền với metanol, chất rắn được lọc khỏi và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,7-naphtyridin với hiệu suất 30 mg (40% theo lý thuyết). m.p. 303-304°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,76 (2H), 1,89 (2H), 3,53 (1H), 3,63 (2H), 3,77 (8H), 4,01 (2H), 7,36 (2H), 7,61 (1H), 7,88 (1H), 8,38 (1H), 13,33 (1H).

Ví dụ 61

2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua

Bước a:

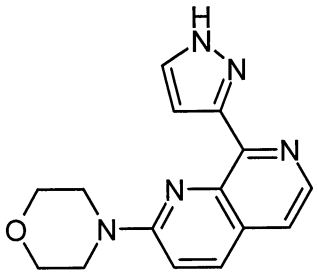
2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 40 mg (0,05 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 635 mg (1,95 mmol) xesi cacbonat được bổ sung vào huyền phù chứa 250 mg (0,49 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl triflometansulphonat và 205 mg (0,97 mmol) pinacol este của axit 3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-boronic trong 5,0 ml dioxan tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được sắc ký trực tiếp mà không cần xử lý [silicagel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat (100 ml)]. Thu được 30 mg (17% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridine ở dạng dầu không màu. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 366,3$, $R_t = 3,09$ phút.

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

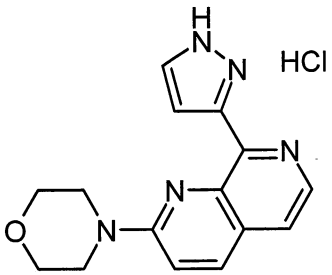


Một giọt nước và 0,5 ml (6,5 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào 30 mg (0,08 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin. Sau 1 h, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được cất loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat. Pha nước được chiết ba lần, mỗi lần bằng 20 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (12 g, 30 µm);

cloroform (100 ml)]. Thu được 20 mg (87% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. Do hợp chất sau vẫn chưa tinh khiết, hydroclorua tương ứng được điều chế. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+ = 282,3$, $R_t = 2,42$ phút.

Bước c:

2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua



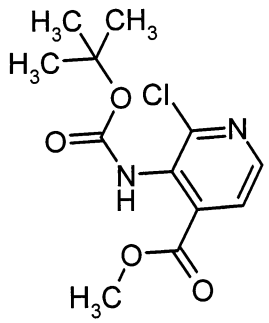
20 mg (0,07 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin được hòa tan trong 3,0 ml 2-butanol và 28 µl (0,21 mmol) trimetylclosilan được bổ sung. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc khỏi và sau đó làm khô. Thu được 17 mg (75% theo lý thuyết) 2-(morpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua ở dạng chất rắn màu vàng. m.p. 151-153°C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,80-3,85 (8H), 7,61-7,62 (1H), 7,89-7,91 (1H), 8,11-8,13 (2H), 8,33-8,34 (1H), 8,41-8,43 (1H).

Ví dụ 62

4-clo-2-morpholin-4-yl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

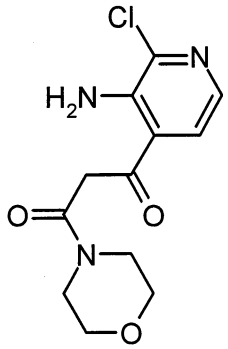
metyl 3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-cloroisonicotinat



Trong môi trường khí argon và ở nhiệt độ trong phòng, 1,92 g (8,7 mmol) di-*tert*-butyl dicacbonat và 244 mg (2 mmol) 4-dimetylaminopyridine được bổ sung vào dung dịch chứa 1,49 g (8 mmol) metyl 3-amino-2-cloisonicotinat trong 20 ml tetrahydrofuran khan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách sử dụng axit clohydric 2N. Chất rắn kết tủa thu được được lọc hút và rửa bằng 10 ml nước. Theo cách này, thu được metyl 3-*tert*-butoxycarbonylamino-2-cloisonicotinat với hiệu suất 1,2 g (52% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn không màu. Chất rắn này là hỗn hợp gồm sản phẩm và hợp chất được bảo vệ hai lần ở Boc. Hỗn hợp được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

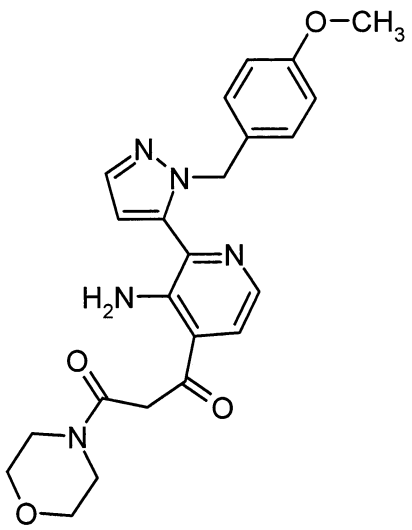
1-(3-amino-2-clopyridin-4-yl)-3-morpholin-4-yl-propan-1,3-dion



Trong môi trường khí argon và ở nhiệt độ trong phòng, 6,76 ml (6,76 mmol) lithi bis(trimetylsilyl)amide được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 484 µl (4,19 mmol) *N*-axetylmorpholin và 1,2 g (4,2 mmol) metyl 3-tert-butoxycarbonylamino-2-cloisonicotinat trong 10 ml tetrahydrofuran khan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h. Để xử lý, hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=1 bằng cách sử dụng axit clohydric 2N và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. LC-MS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Hỗn hợp được chiết ba lần, mỗi lần bằng 50 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Theo cách này, thu được 1-(3-amino-2-clopyridin-4-yl)-3-morpholin-4-yl-propan-1,3-dion với hiệu suất 680 mg (57% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,49-3,52 (2H), 3,64-3,74 (6H), 4,08 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

Bước c:

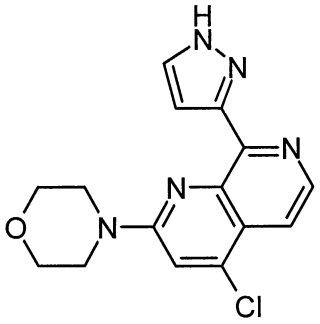
1-{3-amino-2-[2-(4-metoxybenzyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]pyridin-4-yl}-3-(morpholin-4-yl)propan-1,3-dion



Trong môi trường argon, 207 mg (0,66 mmol) 1-(4-metoxybenzyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol, 195 mg (0,6 mmol) xesi cacbonat, 95 mg (0,33 mmol) 1-(3-amino-2-clopyridin-4-yl)-3-morpholin-4-ylpropan-1,3-dion và 20 mg (0,02 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) trong 2,5 ml dioxan được khuấy trong lò vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột mà không cần xử lý [Puriflash silica gel 60 (25 g, 30 µm); etyl axetat/metanol 1:1, (200 ml)]. Theo cách này, thu được 1-{3-amino-2-[2-(4-metoxybenzyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]pyridin-4-yl}-3-(morpholin-4-yl)propan-1,3-dion với hiệu suất 38 mg (26% theo lý thuyết) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,48-3,51 (2H), 3,64-3,68 (6H), 4,09 (2H), 5,37 (2H), 6,43 (2H), 6,55 (1H), 6,69-6,73 (2H), 6,95-6,97 (2H), 7,58-7,62 (2H), 8,09 (1H).

Bước d:

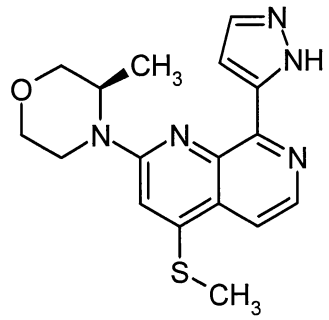
4-clo-2-morpholin-4-yl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



Trong môi trường argon, 45 mg (0,1 mmol) 1-{3-amino-2-[2-(4-metoxybenzyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]pyridin-4-yl}-3-(morpholin-4-yl)propan-1,3-dion và 500 µl (5,36 mmol) phospho oxyclorua được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột mà không cần xử lý [Puriflash silica gel 60 (12 g, 30 µm); etyl axetat/metanol 1:1, (100 ml)]. Theo cách này, thu được 4-clo-2-morpholin-4-yl-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin với hiệu suất 25 mg (79% theo lý thuyết) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 3,69-3,79 (8H), 7,36 (1H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 7,85 (1H), 8,45 (1H). LCMS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 316,3, R_t = 3,0 phút.

Ví dụ 63

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfanyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



4-clo-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (50 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (3 mL). Natri metanthiolat (8,5 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2h. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp và pha nước được chiết 3 lần bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC

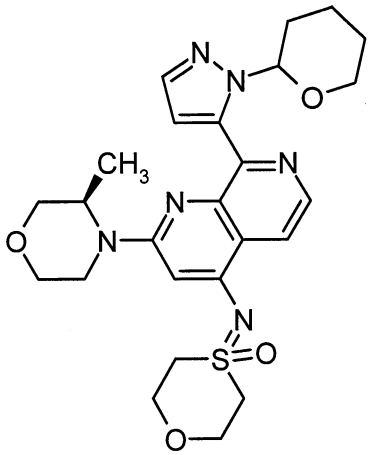
điều chế (H_2O(HCOOH)/CH_3CN : 56:44 đến 36:64). thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 75%. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,28 (3H), 2,69 (3H), 3,34 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 (1H), 4,61 - 4,68 (1H), 7,08 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,66 (1H), 8,36 (1H), 13,36 (br. s, 1H).

Ví dụ 64

N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit

Bước a:

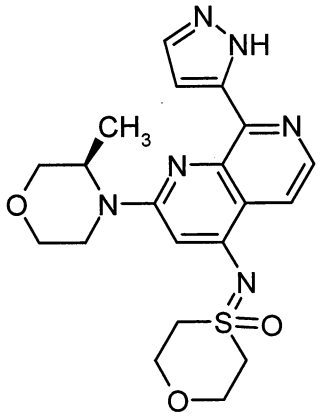
N-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)-1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit



Trong môi trường argon, 8 mg (0,014 mmol) 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten và 7 mg (0,007 mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,142 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 25 mg (0,19 mmol) 1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit và 69 mg (0,21 mmol) xesi cacbonat trong 0,67 ml toluen. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat / THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 113 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit



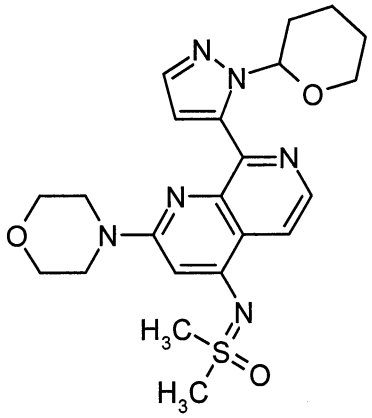
0,25 ml (0,51 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 113 mg N-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)-1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit thô trong 1,0 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 23 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,43 (3H), 3,43 (2H), 3,51 (1H), 3,61 (2H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,92 (2H), 4,14 (3H), 4,30 (2H), 4,38 (1H), 6,97 (1H), 7,26 (1H), 7,72 (1H), 7,89 (1H), 8,43 (1H).

Ví dụ 65

4-{[dimetyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

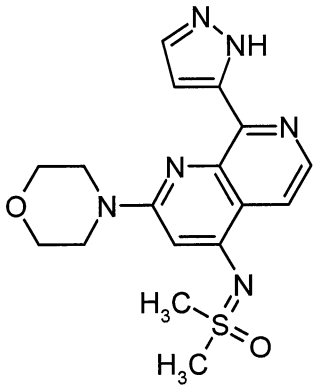
4-{[dimetyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 11 mg (0,019 mmol) 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten và 9 mg (0,010 mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 100 mg (0,20 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 24 mg (0,26 mmol) S,S-dimetylsulfoximin và 95 mg (0,29 mmol) xesi cacbonat trong 0,92 ml toluen. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat / THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 136 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-{[dimetyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



0,34 ml (0,68 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 135 mg 4-{[dimetyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 1,4 ml

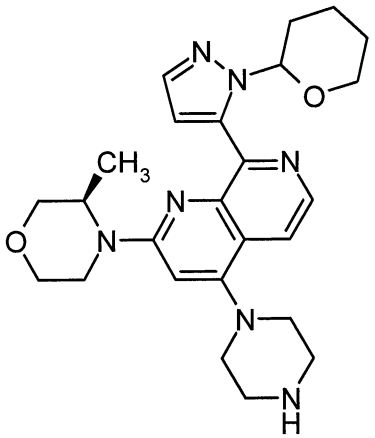
metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 23 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,39 (6H), 3,70 (4H), 3,94 (4H), 6,93 (1H), 7,25 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,43 (1H).

Ví dụ 66

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperazin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

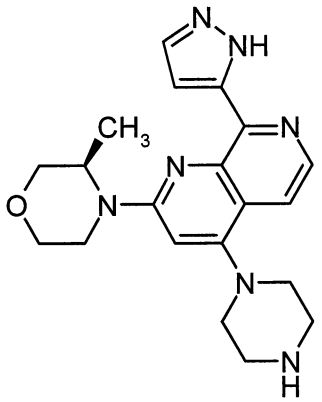
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperazin-1-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, và 42 mg (0,48 mmol) piperazin trong 0,21 ml axetonitril được khuấy ở 70°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 91 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperazin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



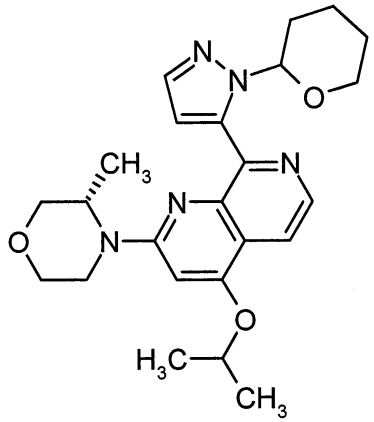
0,30 ml (0,60 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 120 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperazin-1-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 1,2 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 27 mg (0,07 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,44 (3H), 3,21 (8H), 3,54 (1H), 3,73 (1H), 3,87 (1H), 3,95 (2H), 4,18 (1H), 4,40 (1H), 6,56 (1H), 7,27 (1H), 7,57 (1H), 7,71 (1H), 8,40 (1H).

Ví dụ 67

4-isopropoxy-2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

Bước a:

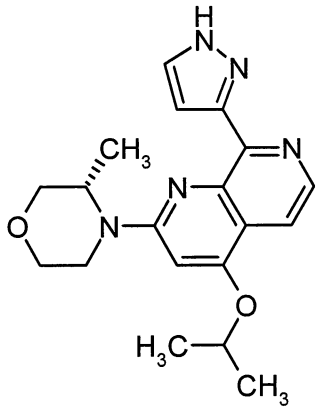
4-isopropoxy-2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin



96 mg (0,69 mmol) kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 380 mg (0,58 mmol) 2-[(3*S*)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(2-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-3-yl)-1,7-naphtyridin-4-ol và 0,12 ml (1,15 mmol) 2-iodopropan trong 20 ml axetonitril. Huyền phù được khuấy trong bình trong lò vi sóng ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý phần cặn trong 50 ml nước và chiết bốn lần, mỗi lần bằng 50 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa đi sắc ký [silica gel 60 (40 g, 50 µm); etyl axetat 100%]. Thu được 139 mg (55% theo lý thuyết) 4-isopropoxy-2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu be. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,30 (3H), 1,48 (m, 1H), 1,49 (6H), 1,56-1,77 (2H), 2,02-2,10 (2H), 2,52 (1H), 3,27 (1H), 3,44 (1H), 3,57 (1H); 3,70-3,82 (2H), 3,93-4,16 (3H), 4,35 (1H), 4,78 (1H), 6,02 (1H), 6,32 (1H); 6,94 (1H), 7,67 (1H), 7,78 (1H), 6,39 (1H). LC-MS (phương pháp 1): R_t = 3,75 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 438,3 $[M+H]^+$.

Bước b:

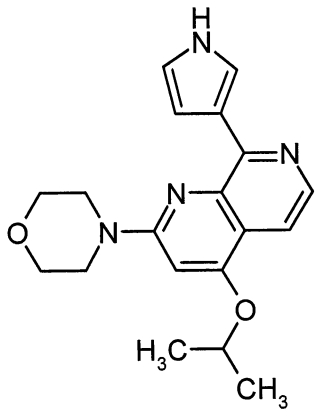
4-isopropoxy-2-((*S*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1*H*-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin



127 mg (0,29 mmol) (3*S*)-4-[4-isopropoxy-8-(2-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-3-yl)-1,7-naphtyridin-2-yl]-3-metylmorpholin được hòa tan trong 10 ml metanol, 1,5 ml axit clohydric 2N (3 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau 1 h, LC/MS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa (pH = 7) được bổ sung vào phần còn lại. Pha nước được chiết năm lần, mỗi lần bằng 10 ml diclometan. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat và sau đó được cô đặc đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được 89 mg (87% theo lý thuyết) 4-isopropoxy-2-((S)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,41 (3H), 1,50 (6H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 3,85 (1H), 3,90 (1H), 3,92 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 4,80 (1H), 6,39 (1H), 7,24 (1H), 7,69 (1H), 7,73 (1H), 8,39 (1H), 13,18 (1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13,4, 21,6, 21,7, 40,8, 48,9, 66,8, 71,0, 71,7, 91,9, 105,7, 114,3, 123,4, 139,9, 140,0, 140,8, 143,2, 143,9, 158,9, 161,0. LC-MS (phương pháp 1): R_t = 2,90 phút; MS (ESI/APCIpos) m/z = 354,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-8-(1H-pyrol-3-yl)-1,7-naphtyridin



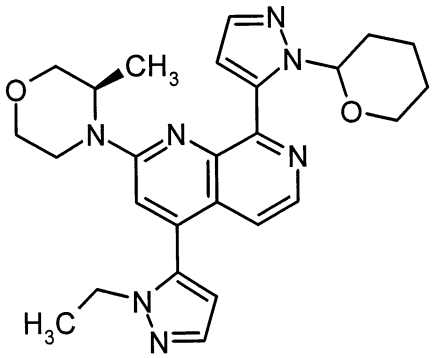
Trong môi trường argon, 13 mg (0,016 mmol) [1,1′-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 50 mg (0,16 mmol) 8-clo-2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-1,7-naphtyridin và 34 mg (0,18 mmol) 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol trong 1,5 ml axetonitril và 1,5 ml 2M dung dịch nước kali cacbonat. Hỗn hợp được khuấy ở 130 °C trong lò vi sóng trong 10 phút. Sau khi làm nguội, DCM được bổ sung và hỗn hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng cách tách bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,38 (6H), 3,67 (4H), 3,78 (4H), 5,02 (1H), 6,78 (2H), 6,98 (1H), 7,44 (1H), 8,07 (1H), 8,17 (1H), 10,94 (1H).

Ví dụ 69

4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

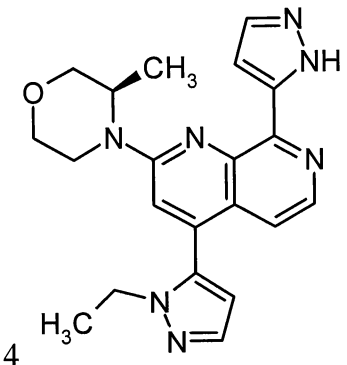
4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,38 mmol) axit (1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic, 15 mg (0,02 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2 ml MeCN và 1 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



4

Dung dịch chứa 104 mg 4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2 ml metanol và 0,2 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và

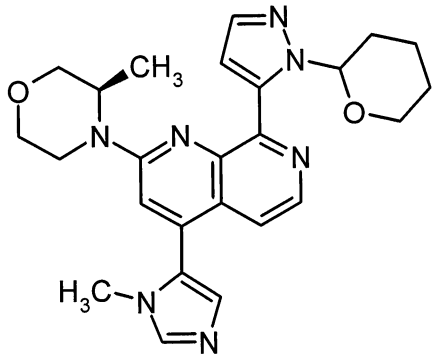
được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 11 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,22 (3H), 1,30 (3H), 3,35 - 3,40 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,99 (2H), 4,03 - 4,09 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 6,55 (1H), 7,19 (1H), 7,44 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 7,70 (1H), 8,35 (1H), 13,45 (1H).

Ví dụ 70

4-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

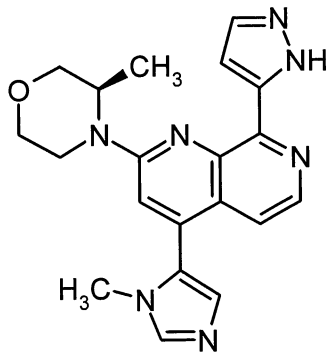
4-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 79 mg (0,38 mmol) 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol, 15 mg (0,02 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2 ml MeCN và 1 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 99 mg 4-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2 ml metanol và 0,2 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

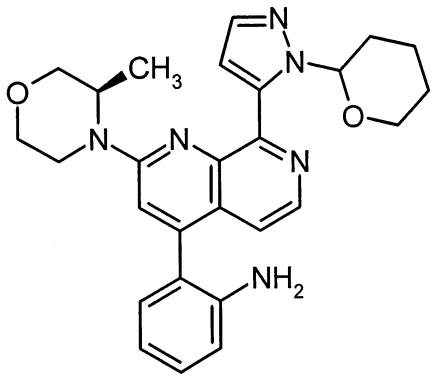
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,30 (3H), 3,50 - 3,65 (4H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,54 - 4,71 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (2H), 7,51 (1H), 7,65 (1H), 7,93 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 71

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

Bước a:

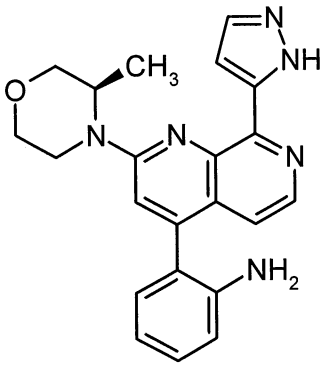
2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 52 mg (0,38 mmol) axit (2-aminophenyl)boronic, 15 mg (0,02 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin



Dung dịch chứa 163 mg 2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin thô từ bước a trong 7,8 ml metanol và 0,35 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong

phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 17 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

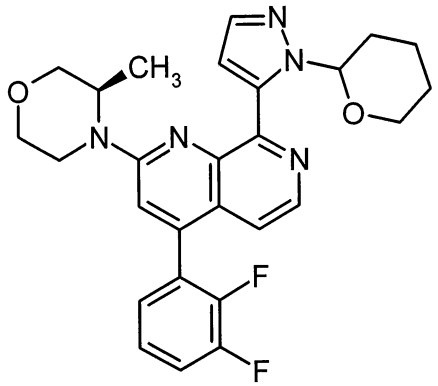
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,45 - 3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 3,91 - 4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,61 (1H), 4,84 (2H), 6,70 (1H), 6,82 (1H), 7,02 (1H), 7,08 - 7,27 (2H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,28 (1H).

Ví dụ 72

4-(2,3-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(2,3-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

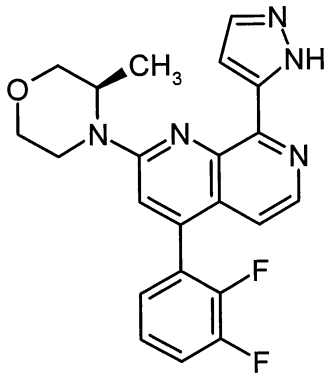


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 60 mg (0,38 mmol) axit (2,3-diflophenyl)boronic, 15 mg (0,02 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy

lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(2,3-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 133 mg 4-(2,3-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 6,1 ml metanol và 0,27 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 20 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,64 (1H), 7,22 (1H), 7,35 - 7,52 (3H), 7,52 - 7,75 (4H), 8,33 (1H), 13,09 (1H).

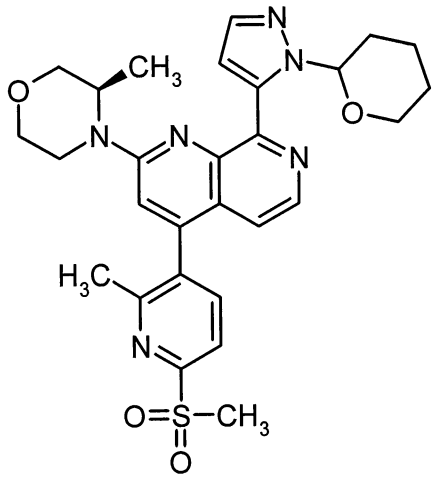
Ví dụ 73

4-[2-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[2-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-

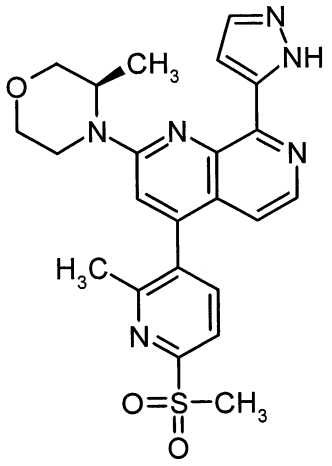
(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 84 mg (0,28 mmol) 2-metyl-6-(metylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin, 12 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 185 mg (0,57 mmol) xesi cacbonat trong 1,0 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 152 mg 4-[2-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,3 ml metanol và 0,3 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 36 mg (0,08 mmol) sản phẩm mong muốn.

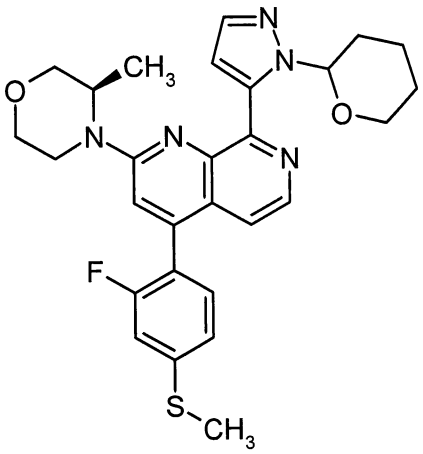
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,29 (3H), 2,36 (3H), 3,33 - 3,44 (4H), 3,46 - 3,63 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,88 (1H), 4,04 (1H), 4,21 (1H), 4,55 - 4,64 (1H), 6,99 (1H), 7,43 (1H), 7,51 - 7,61 (1H), 7,64 (1H), 7,97 - 8,15 (2H), 8,29 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 74

4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

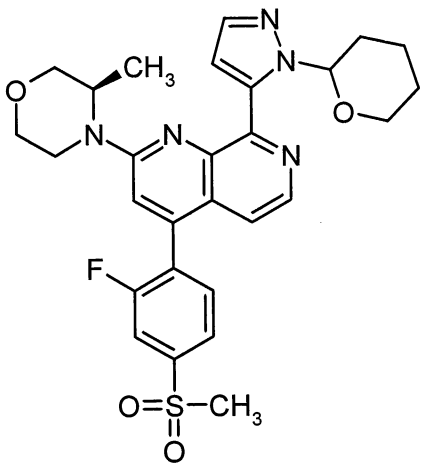


Huyền phù chứa 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 106 mg (0,57 mmol) axit [2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]boronic, 23 mg (0,028 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) và 371 mg (1,14 mmol) xesi cacbonat trong 2,0 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 150 phút. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient Hex/EtOAc 9/1 đến 100% EtOAc) để thu được 96 mg (0,18 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,21 (3H), 1,35 - 1,56 (3H), 1,87 - 2,08 (2H), 2,29 - 2,43 (1H), 2,58 (3H), 3,08 - 3,26 (2H), 3,39 - 3,58 (1H), 3,58 - 3,66 (1H), 3,66 - 3,79 (2H), 3,95 (1H), 4,16 (1H), 4,47 - 4,58 (1H), 6,10 (1H), 6,94 (1H), 7,23 (1H), 7,26 - 7,32 (1H), 7,35 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,62 (1H), 8,34 (1H).

Bước b:

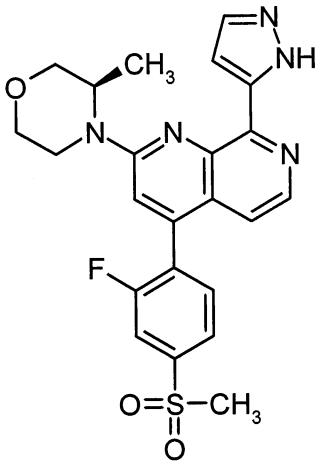
4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



2,7 mg (0,009 mmol) TPAP và 20,7 mg (0,18 mmol) 4-metylmorpholin N-oxit được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 92 mg (0,18 mmol) 4-[2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin trong 2 ml DCM và 2 ml MeCN ở 0°. Sau 4 h, bổ sung tiếp 2,7 mg (0,009 mmol) TPAP và loại bỏ chậu đá. Sau 14 h ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung tiếp 2,7 mg (0,009 mmol) TPAP và 20,7 mg (0,18 mmol) 4-metylmorpholin N-oxit và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 18 h ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung tiếp 2,7 mg (0,009 mmol) TPAP và 20,7 mg (0,18 mmol) 4-metylmorpholin N-oxit và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung tiếp 2,7 mg (0,009 mmol) TPAP và 20,7 mg (0,18 mmol) 4-metylmorpholin N-oxit và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm .

Bước c:

4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 134 mg 4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước b trong 5,4 ml metanol và 0,25 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 10 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 23 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn.

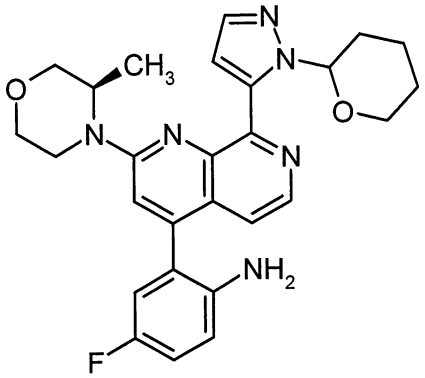
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,30 (3H), 3,33 - 3,42 (4H), 3,50 - 3,61 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,81 (1H), 3,95 - 4,09 (1H), 4,21 (1H), 4,54 - 4,71 (1H), 7,15 (1H), 7,42 (1H), 7,56 - 7,70 (2H), 7,87 (1H), 7,98 (1H), 8,03 (1H), 8,31 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 75

4-flo-2-[2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

Bước a:

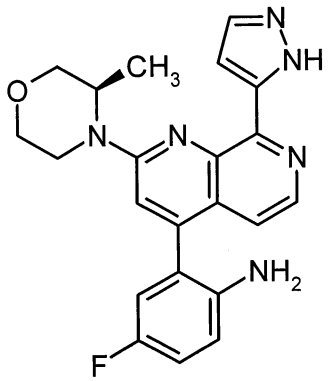
4-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 58 mg (0,38 mmol) axit (2-amino-5-flophenyl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-flo-2-[2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin



Dung dịch chứa 59 mg 4-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin thô từ bước a

trong 3,0 ml metanol và 0,12 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 22 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn.

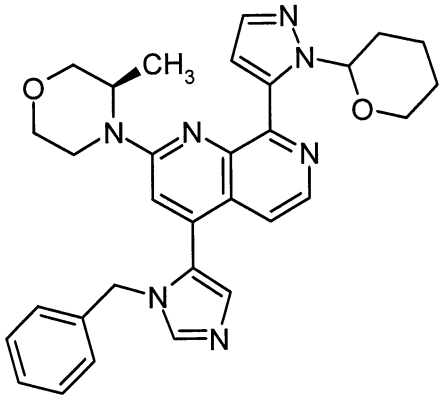
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,65 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,88 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,62 (1H), 4,74 (2H), 6,81 (1H), 6,94 (1H), 7,07 (1H), 7,14 (1H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,59 - 7,73 (m, 1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 76

4-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

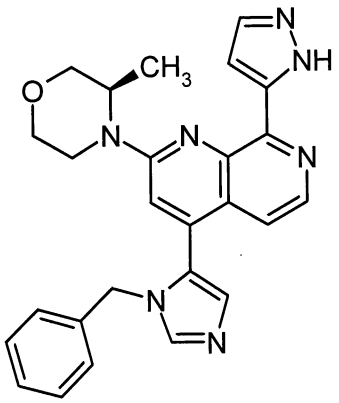


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,19 mmol) 1-benzyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch

nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 170 mg 4-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,32 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

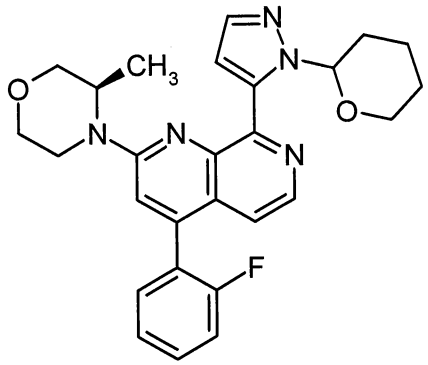
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,17 (3H), 3,22 (1H), 3,51 (1H), 3,65 (1H), 3,76 (1H), 3,90 - 4,07 (2H), 4,32 (1H), 5,24 (2H), 6,86 (2H), 7,11 - 7,24 (4H), 7,26 (1H), 7,34 (1H), 7,38 (1H), 7,63 (1H), 8,13 (1H), 8,29 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 77

4-(2-flophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

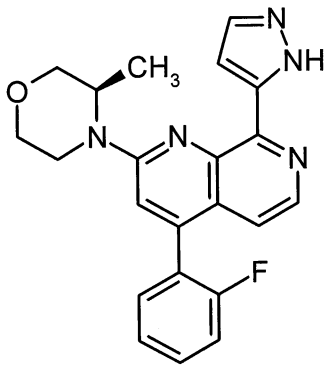
4-(2-flophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,38 mmol) axit (2-flophenyl)boronic, 15 mg (0,02 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(2-flophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 126 mg 4-(2-flophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-

(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin từ bước a trong 6 ml metanol và 0,27 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 16 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

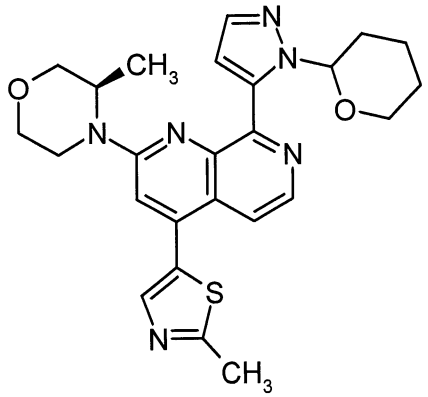
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,31 (3H), 3,39 (1H), 3,58 (1H), 3,64 - 3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,15 (1H), 7,39 - 7,69 (7H), 8,32 (1H), 13,33 (1H).

Ví dụ 78

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

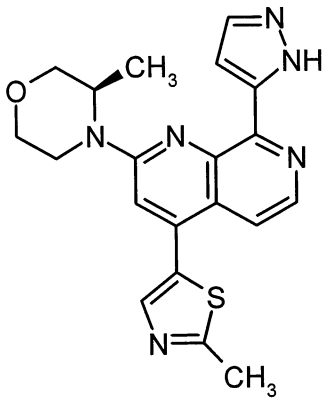


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 85 mg (0,38 mmol) 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 105 mg (0,76 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon,

khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 183 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,8 ml metanol và 0,44 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 14 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

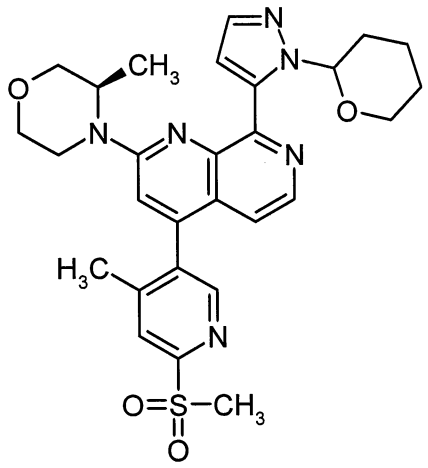
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,79 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,56 - 4,71 (1H), 7,40 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,07 (1H), 8,39 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 79

4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

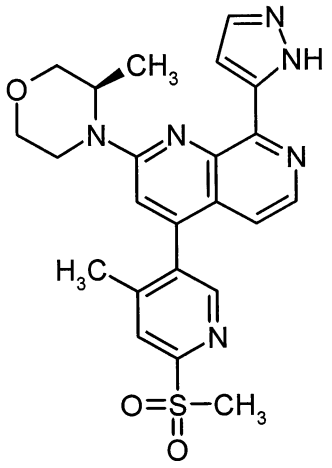
4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 84 mg (0,28 mmol) 4-metyl-2-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 185 mg (0,56 mmol) xesi cacbonat trong 1,0 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 152 mg 4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin từ bước a trong 1,3 ml metanol và 0,32 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 33 mg (0,07 mmol) sản phẩm mong muốn.

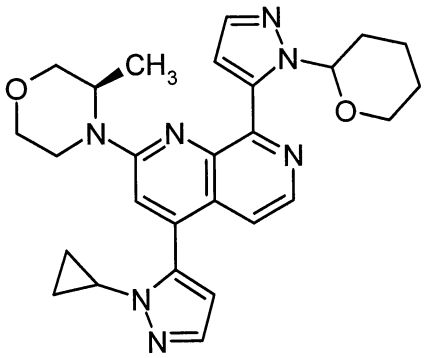
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,30 (3H), 2,23 (3H), 3,35 (4H), 3,57 (1H), 3,65 - 3,76 (1H), 3,76 - 3,89 (1H), 4,04 (1H), 4,14 - 4,32 (1H), 4,60 (1H), 6,98 (1H), 7,43 (1H), 7,57 (1H), 7,64 (1H), 8,17 (1H), 8,28 (1H), 8,68 (1H), 13,41(1H).

Ví dụ 80

4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

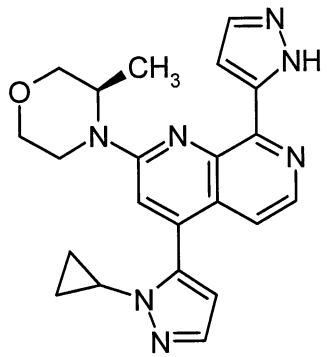
4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 57 mg (0,38 mmol) axit (1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dixoan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 1 h. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 96 mg 4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,0 ml metanol và 0,20 ml axit clohydric 2N được khuấy

trong 3 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 2 ml dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 6 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

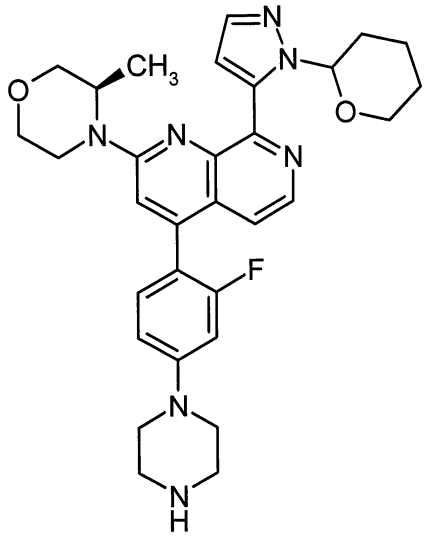
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,74 - 0,83 (2H), 0,91 - 1,02 (2H), 1,30 (3H), 3,39 (1H), 3,52 - 3,64 (2H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,23 (1H), 4,60 - 4,71 (1H), 6,59 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,53 - 7,79 (3H), 8,36 (1H), 13,01 (1H).

Ví dụ 81

4-[2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

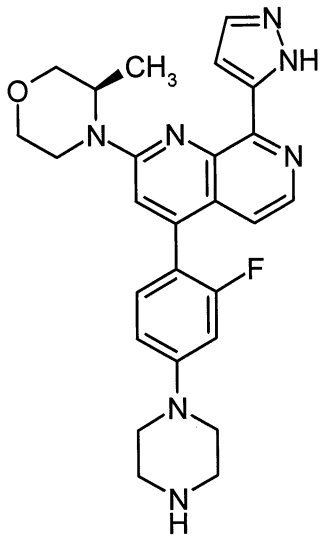


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 85 mg (0,38 mmol) axit [2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl]boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở

130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 106 mg 4-[2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,38 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 20 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

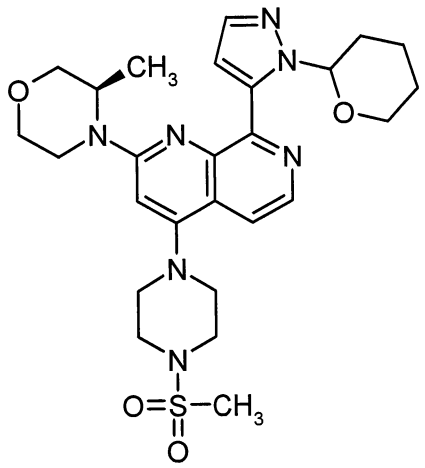
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 2,78 - 3,01 (m, 4H), 3,20 - 3,43 (m, 5H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 6,81 - 7,03 (2H), 7,25 (1H), 7,30 - 7,49 (3H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 8,32 (1H).

Ví dụ 82

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

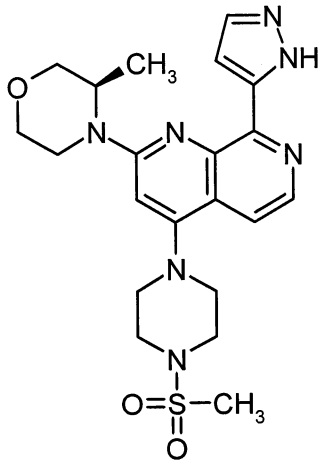
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 159 mg (0,97 mmol) 1-(metylsulfonyl)piperazin trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 8 h trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 267 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2,3 ml metanol và 0,57 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat / THF (1:1) (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 55 mg (0,12 mmol) sản phẩm mong muốn.

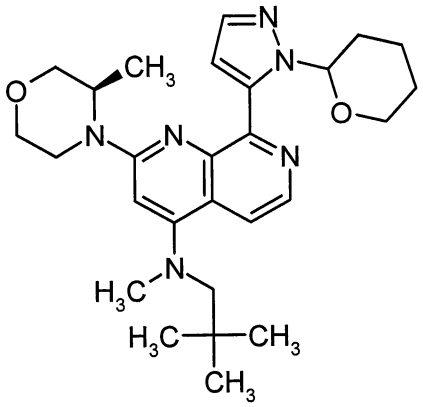
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,27 (3H), 3,00 (3H), 3,18 - 3,31 (5H), 3,38 - 3,49 (4H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,13 (1H), 4,53 - 4,64 (1H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,71 (2H), 8,33 (1H), 13,21 (1H).

Ví dụ 83

N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

Bước a:

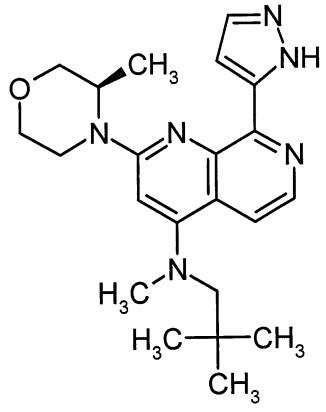
N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-amin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 98 mg (0,97 mmol) N,2,2-trimetylpropan-1-amin trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 7 h trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin



Dung dịch chứa 205 mg N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-amin thô từ bước a trong 2,0 ml metanol và 0,50 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng

dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat / THF (1:1) (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 47 mg (0,12 mmol) sản phẩm mong muốn.

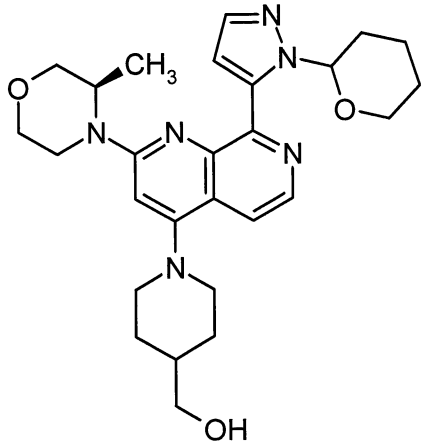
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,90 (9H), 1,23 (3H), 3,09 (3H), 3,16 - 3,31 (2H), 3,36 - 3,42 (1H), 3,56 (1H), 3,63 - 3,78 (1H), 3,82 (1H), 3,92 - 4,18 (2H), 4,49 - 4,61 (1H), 6,99 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,73 (1H), 8,30 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 84

(1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}piperidin-4-yl)metanol

Bước a:

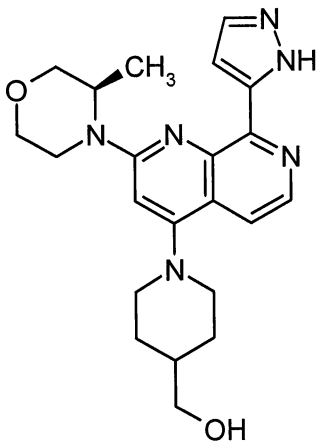
(1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}piperidin-4-yl)metanol



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 111 mg (0,97 mmol) piperidin-4-ylmetanol trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 3 h trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

(1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}piperidin-4-yl)metanol



Dung dịch chứa 345 mg (1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}piperidin-4-yl)metanol thô từ bước a trong 3,2 ml metanol và 0,81 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat / THF (1:1) (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 37 mg (0,09 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,26 (3H), 1,38 - 1,55 (2H), 1,55 - 1,71 (1H), 1,76 - 1,96 (2H), 2,71 - 2,93 (2H), 3,22 - 3,31 (1H), 3,36 - 3,43 (2H), 3,43 - 3,61 (3H), 3,70 (1H), 3,82 (1H), 4,03 (1H), 4,11 (1H), 4,51 - 4,62 (2H), 6,74 (1H), 7,34 (1H), 7,56 (1H), 7,61 (1H), 8,31 (1H), 13,33 (1H).

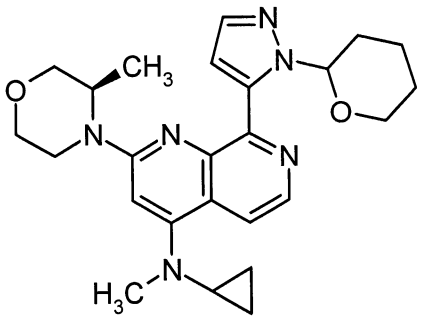
Ví dụ 85

N-xyclopropyl-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

Bước a:

N-xyclopropyl-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-

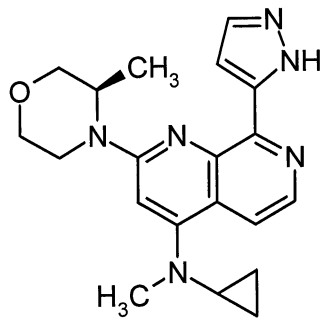
pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-amin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 69 mg (0,97 mmol) N-metylcyclopropanamin trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 7 h trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-xyclopropyl-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin



Dung dịch chứa 188 mg N-xyclopropyl-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-amin thô từ bước a trong 1,9 ml metanol và 0,48 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat / THF (1:1) (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần

còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 45 mg (0,12 mmol) sản phẩm mong muốn.

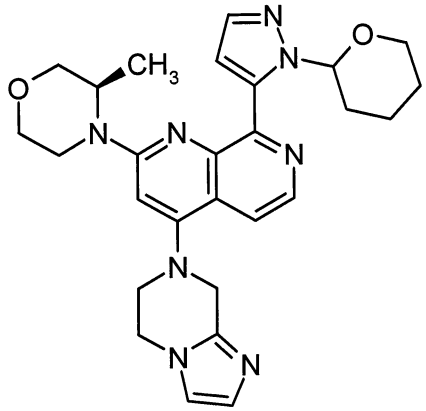
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,34 - 0,56 (2H), 0,75 - 0,89 (2H), 1,27 (3H), 2,78 - 2,89 (1H), 3,08 (3H), 3,23 - 3,32 (1H), 3,56 (1H), 3,66 - 3,76 (1H), 3,83 (1H), 3,99 - 4,14 (2H), 4,46 - 4,58 (1H), 6,86 (1H), 7,33 (1H), 7,60 (1H), 7,65 (1H), 8,25 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 86

4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

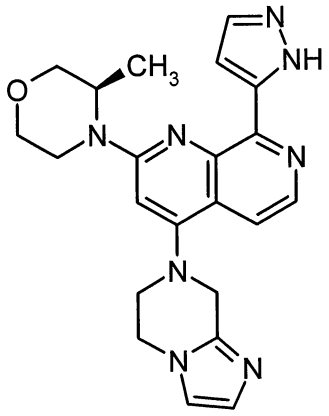
4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 119 mg (0,97 mmol) 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazine trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 48 h trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 106 mg 4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,0 ml metanol và 0,21 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat / THF (1:1) (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 6 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

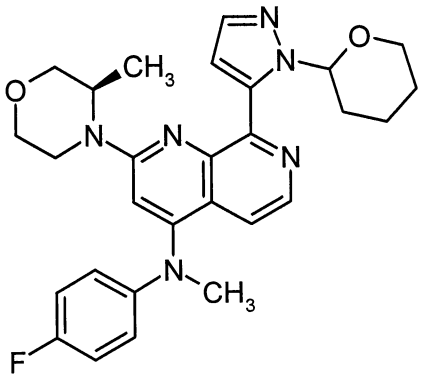
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,28 (3H), 3,55 (1H), 3,61 - 3,75 (3H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,19 (1H), 4,25 - 4,36 (2H), 4,41 - 4,52 (2H), 4,62 (1H), 6,91 (1H), 6,96 (1H), 7,22 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,33 (1H), 13,38 (1H).

Ví dụ 87

N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

Bước a:

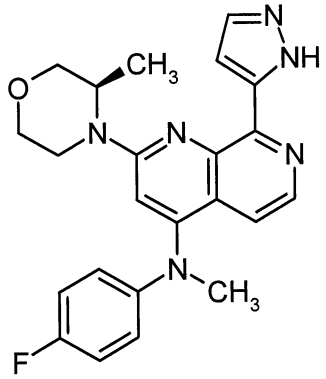
N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-amin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 121 mg (0,97 mmol) 4-flo-N-metylanilin trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 3 h trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin



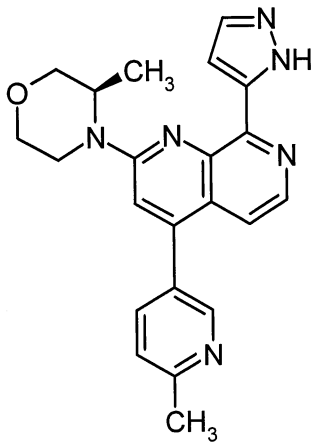
Dung dịch chứa 273 mg N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-amin thô từ bước a trong 2,5 ml metanol và 0,63 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat / THF (1:1) (2x). Pha hữu cơ kết hợp

được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 54 mg (0,13 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,45 (3H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 (1H), 4,54 - 4,66 (1H), 6,95 - 7,02 (2H), 7,03 - 7,15 (4H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 8,08 (1H), 13,26 (1H).

Ví dụ 88

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



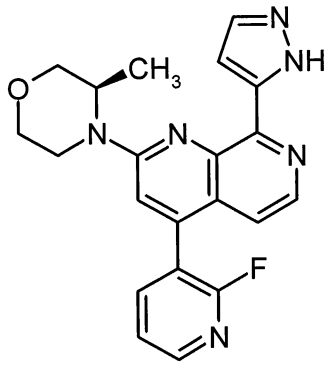
Hợp chất trung gian-10 (0,10 g, 0,19 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 ml). Axit 2-metyl-5-pyridinylboronic (52 mg, 0,38 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,25 g, 0,76 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (31 mg, 0,038 mmol). Phản ứng này được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Chất rắn được rửa bằng etyl axetat và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong diclometan và axit clohydric 3N được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa. Pha nước được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu

ở đề mục này với hiệu suất 53% (39 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,56 (t, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 13,43 (s, 1H).

Ví dụ 89

4-(2-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

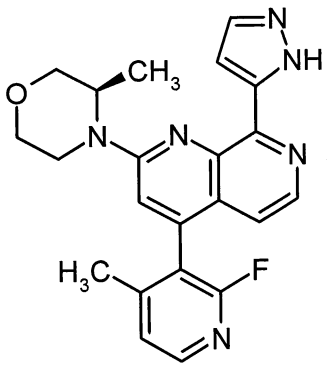


Hợp chất trung gian-10 (0,25 g, 0,47 mmol) được hòa tan trong dioxan (2,5 ml). Axit (2-flopyridin-3-yl)boronic (0,20 g, 1,4 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,62 g, 1,90 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (77 mg, 0,094 mmol). Phản ứng này được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Chất rắn được rửa bằng diclometan và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat/etanol). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (3 ml) và axit clohydric 3N (10 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 60°C. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 90% (109 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,29 - 3,41 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 3H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,44 - 8,48 (m, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ví dụ 90

4-(2-flo-4-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

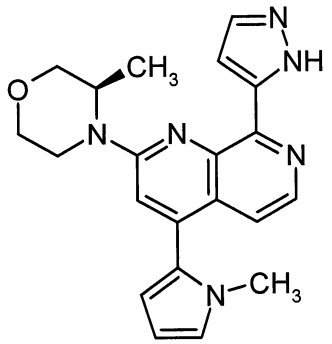


Hợp chất trung gian-10 (0,10 g, 0,19 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 ml). Axit (2-flo-4-metylpyridin-3-yl)boronic (61 mg, 0,38 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,25 g, 0,76 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (31 mg, 0,038 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong diclometan và rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 47% (36 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ [ppm]= 1,47 (dd, 3H), 2,16 (d, 3H), 3,58 (td, 1H), 3,70 - 3,78 (m, 1H), 3,90 – 3,95 (m, 2H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,37 - 4,46 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ví dụ 91

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



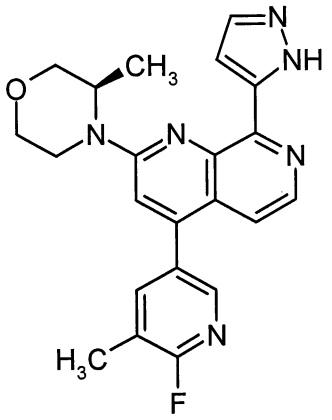
Hợp chất trung gian-10 (0,10 g, 0,19 mmol 1-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol (79 mg, 0,38 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,29 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong diclometan và rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 53% (39 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 6,22 - 6,28 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ví dụ 92

4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-

yl)-1,7-naphtyridin

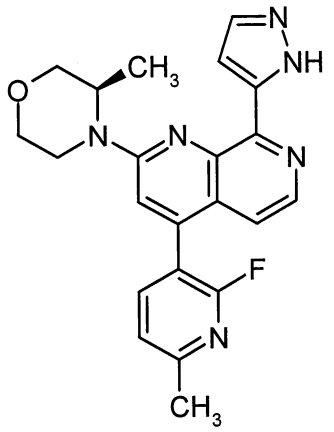


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (3,2 ml). Axit (6-flo-5-metylpyridin-3-yl)boronic (44 mg, 0,28 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,19 g, 0,59 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (11 mg, 0,014 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (1,5 ml) và axit clohydric 3N (1,6 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 20% (11 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (dd, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Ví dụ 93

4-(2-flo-6-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

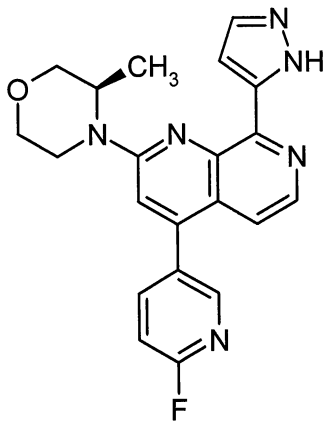


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (3,2 ml) trong môi trường khí argon. Axit (2-flo-6-metylpyridin-3-yl)boronic (44 mg, 0,28 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,19 g, 0,59 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (11 mg, 0,014 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (1 ml) và axit clohydric 3N (1 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 54% (19 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ví dụ 94

4-(6-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

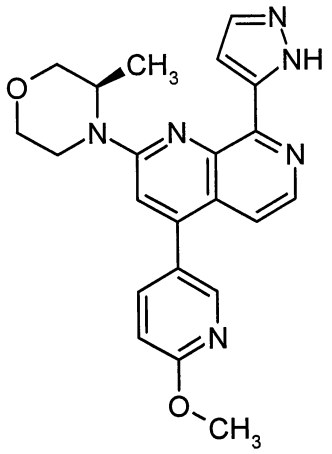


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (3,2 ml) trong môi trường khí argon. Axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (40 mg, 0,28 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,19 g, 0,59 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (11 mg, 0,014 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (1,4 ml) và axit clohydric 3N (1,4 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 10% (5 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,62 - 4,71 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 8,21 - 8,29 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ví dụ 95

4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

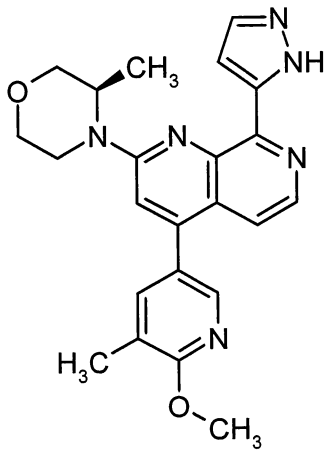


4-(6-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (10 mg, 0,026 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Tiếp theo, natri metoxit được bổ sung vào hỗn hợp (7,1 mg, 0,13 mmol) và khuấy tiếp phản ứng trong 18 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formicc) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 59% (6,3 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ví dụ 96

4-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

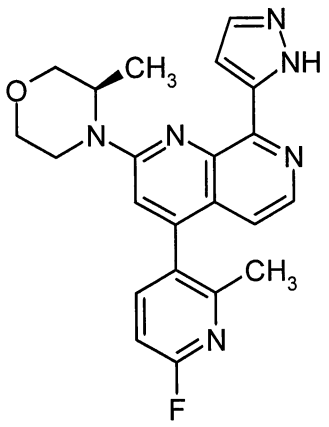


4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (13 mg, 0,031 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Tiếp theo, natri metoxit được bổ sung vào hỗn hợp (8,3 mg, 0,16 mmol) và phản ứng được khuấy tiếp trong 18 giờ ở 50°C. Natri metoxit được bổ sung tiếp (8,3 mg, 0,16 mmol) và phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formicc) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 93% (12 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (dd, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 3H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (br. s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ví dụ 97

4-(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

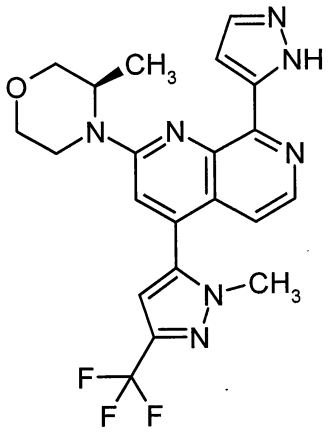


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (3,2 ml) trong môi trường khí argon. Axit (6-flo-2-metylpyridin-3-yl)boronic (44 mg, 0,28 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,19 g, 0,59 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (11 mg, 0,014 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic) sau đó bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 68% (41 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,21 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,56 - 4,66 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,94 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ví dụ 98

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

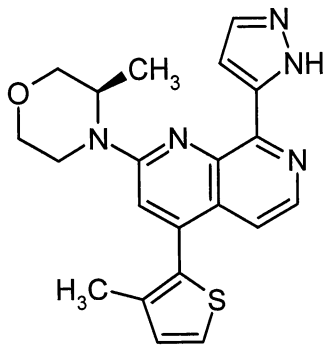


Hợp chất trung gian-18 (0,060 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (3,3 ml) trong môi trường khí argon. Axit [1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]boronic (56 mg, 0,28 mmol) được bổ sung làm một lần, sau đó bổ sung xesi cacbonat (0,19 g, 0,58 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (11 mg, 0,014 mmol). Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat), sau đó bằng TLC điều chế (hỗn hợp hexan/MTBE). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (1 ml) và axit clohydric 3N (2 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 60°C. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 6% (4 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 4H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,45 (br. s, 1H).

Ví dụ 99

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-2-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

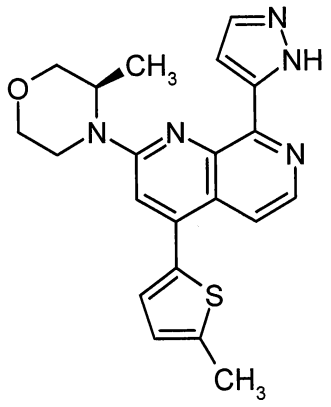


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), axit (3-metylthiophen-2-yl)boronic (40 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và 3M axit clohydric (2 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 60°C. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 66% (38 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,15 - 4,25 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,35 (br. s, 1H).

Ví dụ 100

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-2-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

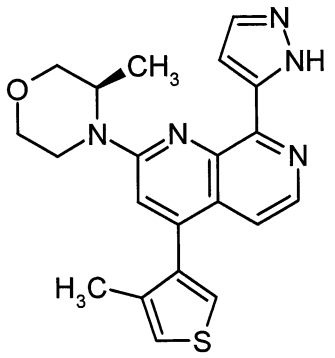


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), axit (5-metylthiophen-2-yl)boronic (40 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và 3M axit clohydric (2 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 60°C. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 67% (39 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,15 - 4,23 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H).

Ví dụ 101

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-3-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

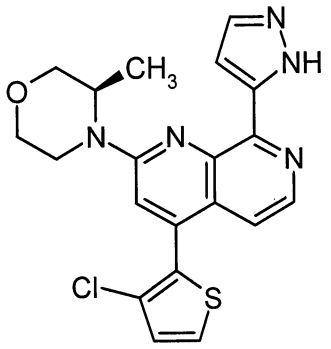


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), axit (4-metylthiophen-3-yl)boronic (40 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong diclometan (2 ml) và axit clohydric 3M (2 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M và được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 76% (45 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,03 (d, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,57 - 4,67 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H).

Ví dụ 102

4-(3-clo-2-thienyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

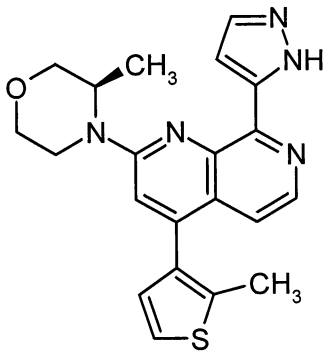


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), axit (3-clothiophen-2-yl)boronic (46 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước/amoni hydroxyt). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và 3M axit clohydric (2 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 3M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở 60°C. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 4% (2 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ví dụ 103

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-3-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

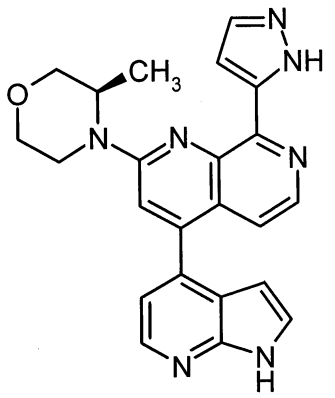


Hợp chất trung gian-10 (0,10 g, 0,19 mmol), pinacol este của axit 2-metylthiophen-3-boronic (85 mg, 0,38 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,28 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và axit clohydric đậm đặc (1,5 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 48% (37 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,34 - 3,38 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H).

Ví dụ 104

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

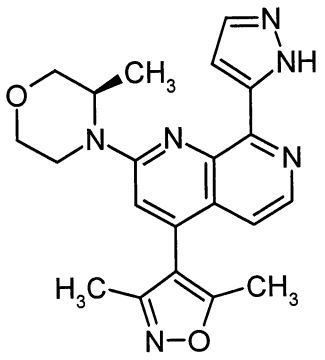


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1h-pyrolo[2,3-b]pyridin (69 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan và etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (phễu lọc silic) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và axit clohydric đậm đặc (1,5 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 71% (43 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,35 - 3,42 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 6,13 - 6,18 (m, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 11,96 (br. s, 1H), 13,44 (br. s, 1H).

Ví dụ 105

4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

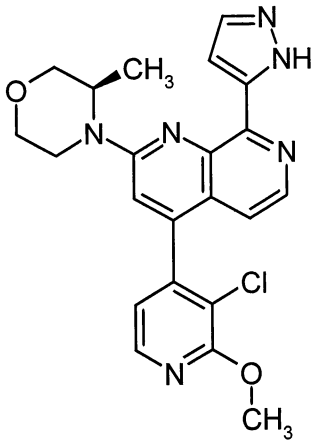


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic (40 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được lọc. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và axit clohydric đậm đặc (1,5 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 42% (24 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,43 (br. s, 1H).

Ví dụ 106

4-(3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

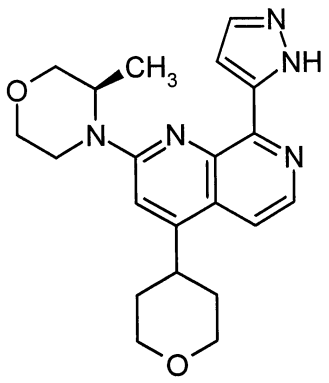


Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol), axit 3-clo-2-metoxypyridin-4-boronic (53 mg, 0,28 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,21 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được lọc. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế (axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và axit clohydric đậm đặc (1,5 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 22% (14 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,25 - 1,33 (m, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,04 (s, 4H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 13,42 (br. s, 1H).

Ví dụ 107

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,7-naphtyridin

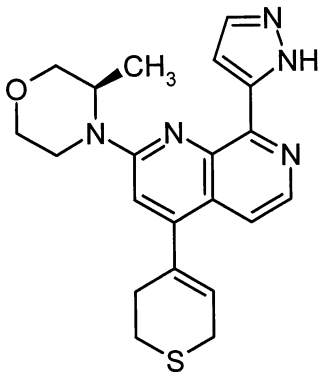


Hợp chất trung gian-18 (0,10 g, 0,22 mmol) và pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic (95 mg, 0,43 mmol) được hòa tan trong dioxan (5 ml). Xesi cacbonat (0,28 g, 0,87 mmol) và $PdCl_2$(dppf) ở dạng phức hợp với diclometan (18 mg, 0,021 mmol) được bổ sung lần lượt. Phản ứng được gia nhiệt trong 4 giờ trong ống đậy kín ở 110°C. Pinacoleste của axit 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic (53 mg, 0,22 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở 110°C. Tiếp theo, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được hòa tan trong diclometan (6 ml) và axit clohydric 1M (1,2 ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm và được bazơ hóa bằng cách sử dụng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô (42 mg) được hòa tan trong metanol (2 ml) và được hydro hóa trong nồi hấp (10,5 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ bằng cách sử dụng 10% Pd/C (20 mg). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite ® và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (hỗn hợp hexan/etyl axetat) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 10% (11 mg).

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): d [ppm]= 1,26 (d, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 2H), 1,89 (qd, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,50 - 3,58 (m, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,70 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,84 (m, 1H), 3,96 - 4,09 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

Ví dụ 108

4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

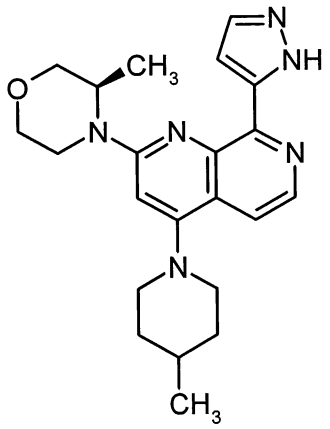


Hợp chất trung gian-10 (0,30 g, 0,53 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,25 g, 1,1 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,85 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (40 mg, 0,056 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (12 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong diclometan và rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 45% (100 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,57 - 4,64 (m, 1H), 6,00 - 6,04 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (br. s., 1H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H).

Ví dụ 109

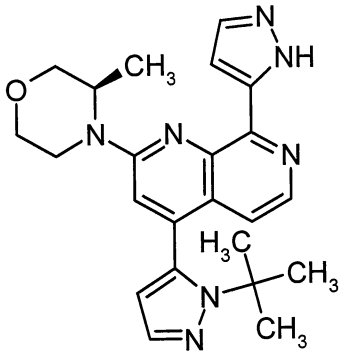
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metylpiperidin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Hợp chất trung gian-10 (0,075 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong N-metyl-2-pyrolidon (2 ml) và 4-metylpiperidin (0,061, 51 mg, 0,50 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri clorua nửa bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,98 (d, 3H), 1,21 (d, 4H), 1,35 - 1,49 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 1H), 1,75 (d, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,39 - 3,50 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,03 - 4,10 (m, 1H), 4,52 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 13,31 (br. s., 1H).

Ví dụ 110

4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



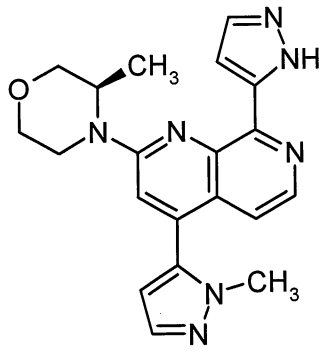
Hợp chất trung gian-10 (0,1 g, 0,19 mmol), pinacol este của axit 1-tert-butyl-1H-

pyrazol-5-boronic (95 mg, 0,0,38 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (0,81 ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13 mg, 0,019 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (7 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được làm khô bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp axetonitril/nước/axit formic). Các phân đoạn kết hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong metanol (2 ml) và axit clohydric đậm đặc (1 ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó ngừng phản ứng bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa. Pha nước được chiết ba lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 18% (15 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,21 - 1,31 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,34 - 6,40 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 3H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 13,44 (br. s, 1H).

Ví dụ 111

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Hợp chất trung gian-10 (0,5 g, 0,95 mmol), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (415 mg, 1,9 mmol), dung dịch nước kali cacbonat (1,4

ml, 2 M) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (67 mg, 0,094 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan (60 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở 130°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc silic vaf được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp hexan/etyl axetat/etanol). Các phân đoạn mong muốn được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được hòa tan trong axit sulphuric đậm đặc (5 ml). Hỗn hợp được khuấy trong 3h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được đổ vào đá và được bazơ hóa bằng cách sử dụng natri hydrocacbonat rắn. Huyền phù được lọc và chất rắn được khuấy với etanol ở 40°C, được lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 78% (0,28 g).

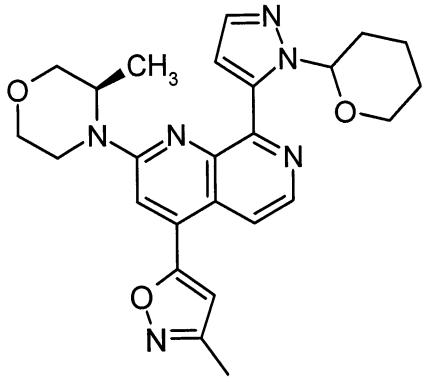
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 4H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Ví dụ 112

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-w1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

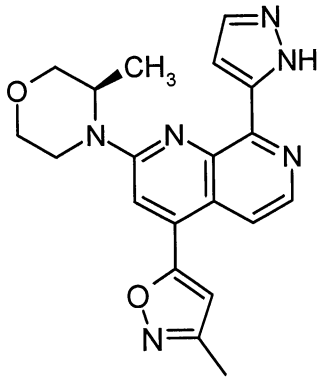


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-

(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 79 mg (0,38 mmol) 3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-oxazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 160 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 6,7 ml metanol và 0,35 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 4 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

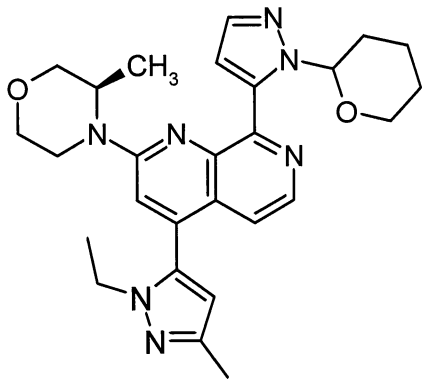
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,40 (3H), 3,37 (1H), 3,51-3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,00-4,11 (1H), 4,23 (1H), 4,58-4,72 (1H), 7,22 (1H), 7,36-7,44 (1H), 7,59-7,67 (1H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,43 (1H),13,36-13,48 (1H).

Ví dụ 113

4-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

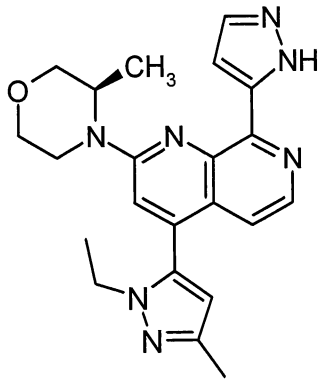
4-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 90 mg (0,38 mmol) 1-etyl-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 127 mg 4-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2,5 ml metanol và 0,26 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 18 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

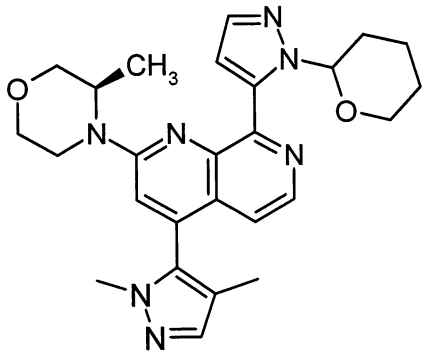
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,20 (3H), 1,29 (3H), 2,28 (3H), 3,51 - 3,63 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,89 (2H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,63 (1H), 6,33 (1H), 7,24 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,64 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Ví dụ 114

4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

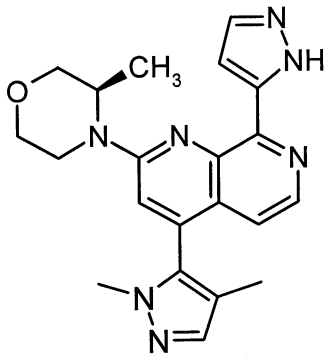
4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,38 mmol) axit 1(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 102 mg 4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 4,2 ml metanol và 0,22 ml axit clohydric 2N được khuấy

trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 12 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

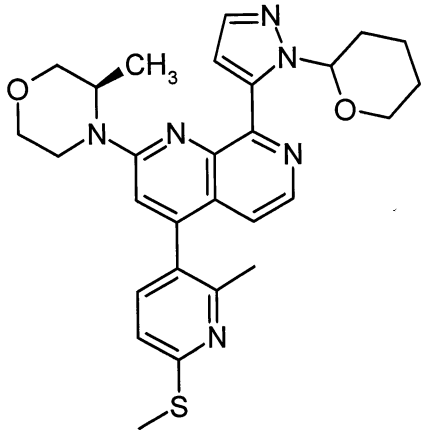
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,88 (3H), 3,49 - 3,69 (4H), 3,69 - 3,76 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,64 (1H), 7,05 (1H), 7,44 (1H), 7,50 (1H), 7,58 (1H), 7,65 (1H), 8,35 (1H), 13,44 (1H).

Ví dụ 115

4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

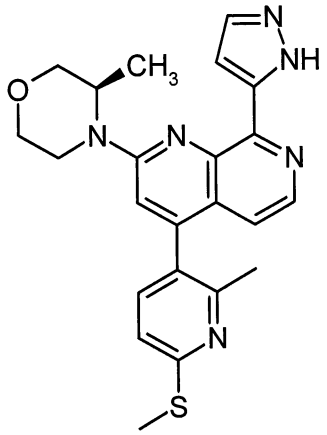


Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 26 mg (0,14 mmol) axit [2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]boronic, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 49 mg (0,36 mmol) kali cacbonat trong 3,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl

axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 119 mg 4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,5 ml metanol và 0,23 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 15 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

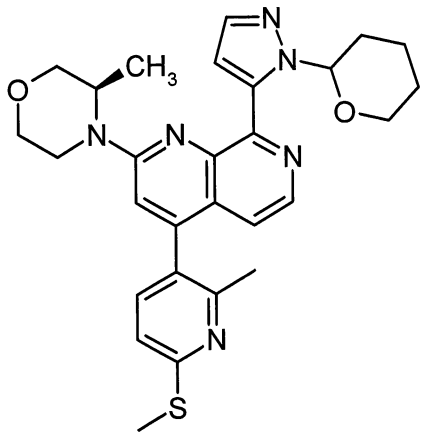
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,24 (3H), 2,55 - 2,63 (3H), 3,49 - 3,64 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 3,98 - 4,13 (1H), 4,22 (1H), 4,61 (1H), 7,05 (1H), 7,32 (1H), 7,37 - 7,53 (2H), 7,53 - 7,70 (2H), 8,30 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 116

4-[2-metyl-6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

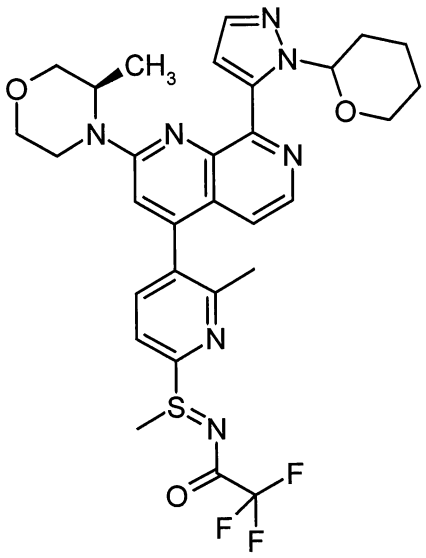


Huyền phù chứa 250 mg (0,47 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 87 mg (0,47 mmol) axit [2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]boronic, 38 mg (0,047 mmol) phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 164 mg (1,19 mmol) kali cacbonat trong 10,0 ml MeCN và 3,3 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex đến 100% EtOAc) để thu được 170 mg (0,33 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,15 - 1,35 (3H), 1,46 (2H), 1,52 - 1,69 (1H), 1,88 - 2,07 (2H), 2,25 (3H), 2,30 - 2,45 (1H), 2,56 - 2,64 (3H), 3,14 - 3,29 (2H), 3,39 - 3,55 (1H), 3,58 - 3,68 (1H), 3,68 - 3,82 (2H), 3,97 (1H), 4,18 (1H), 4,52 (1H), 6,08 - 6,22 (1H), 6,93 - 7,06 (1H), 7,10 (1H), 7,32 (1H), 7,37 - 7,48 (1H), 7,56 - 7,68 (2H), 8,33 (1H).

Bước b:

2,2,2-triflo-N-[metyl(6-metyl-5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-yl)-λ^4-sulfanyliden]axetamit

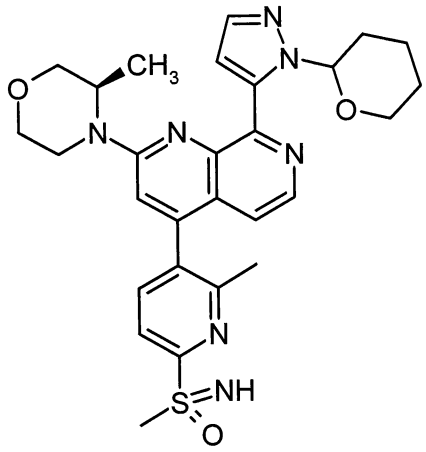


Trong môi trường khí argon, dung dịch chứa 43 mg (0,38 mmol) 2,2,2-trifloaxetamit trong 0,20 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 24 mg (0,25 mmol) natri tert.-butoxit trong 0,25 ml THF, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì dưới 10 °C. Sau đó, dung dịch mới được điều chế chứa 43 mg (0,15 mmol) 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin trong 0,25 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì dưới 10°C. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở 10 °C. Cuối cùng , dung dịch chứa 130 mg (0,25 mmol) 4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin trong 0,8 ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy, sao cho nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì dưới 10 °C. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 10 °C và tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Mẻ hỗn hợp này được pha loãng bằng 1,0 ml toluen trong điều kiện làm nguội và dung dịch nước chứa 32 mg (0,25 mmol) natri sulfit trong 0,9 mL nước được bổ sung vào sao cho nhiệt độ của hỗn hợp duy trì dưới 15 °C. Mẻ hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế by sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat) để thu được 28 mg sản phẩm mong muốn chứa một chút tạp chất.

Bước c:

4-[2-metyl-6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-

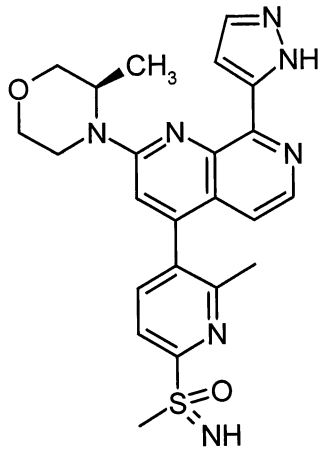
yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



28 mg (0,045 mmol) 2,2,2-triflo-N-[metyl(6-metyl-5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-yl)-λ4-sulfanyliden]axetamit được hòa tan trong 0,87 ml metanol. Bổ sung 0,31 ml nước vào dung dịch này. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (25%). Bổ sung 23 mg (0,038 mmol) Oxone® và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Bổ sung tiếp một lượng 23 mg (0,038 mmol) Oxone®. Độ pH được điều chỉnh đến 10,5 bằng cách bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (25%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được điều chỉnh đến độ pH 6-7 bằng cách bổ sung dung dịch nước hydroclorua 1N. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng DCM (2x). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước chứa natri sulfit (10%), được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman, và được cô đặc để thu được 10 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước d:

4-[2-metyl-6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 10 mg 4-[2-metyl-6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước c trong 1,0 ml metanol và 0,02 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 2 mg (0,004 mmol) sản phẩm mong muốn.

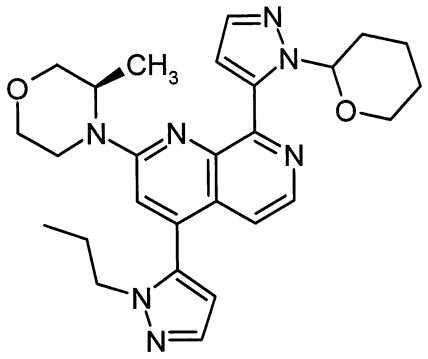
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,23 - 1,40 (3H), 2,22 - 2,41 (3H), 3,25 (3H), 3,38 (1H), 3,46 - 3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,13 - 4,32 (1H), 4,53 (1H), 4,62 (1H), 6,91 - 7,11 (1H), 7,46 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,99 - 8,17 (2H), 8,31 (1H).

Ví dụ 117

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

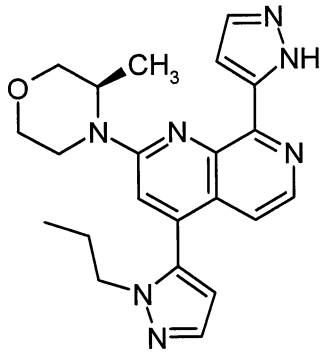
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 34 mg (0,14 mmol) 1-propyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 49 mg (0,36 mmol) kali cacbonat trong 3,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 110 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,4 ml metanol và 0,23 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở

nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 11 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

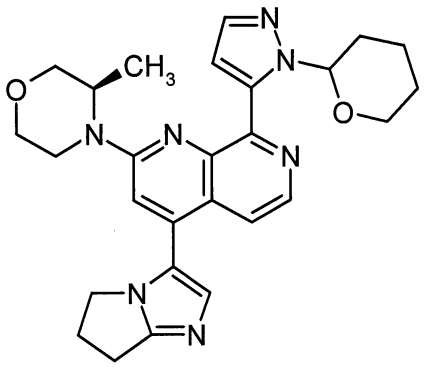
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,64 (3H), 1,29 (3H), 1,63 (2H), 3,34 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,82 (1H), 3,89 - 4,02 (2H), 4,02 - 4,12 (1H), 4,23 (1H), 4,63 (1H), 6,55 (1H), 7,21 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,60 - 7,74 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 118

4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

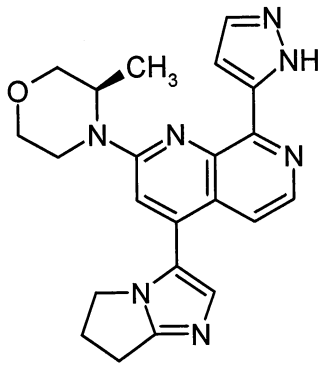


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 57 mg (0,38 mmol) axit 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-ylboronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và

sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 166 mg 4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,2 ml metanol và 0,34 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 1 mg (0,002 mmol) sản phẩm mong muốn.

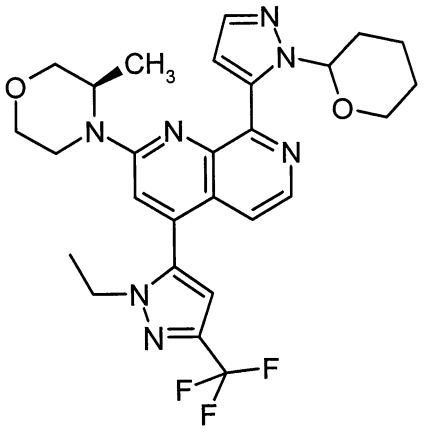
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,19 - 1,42 (3H), 2,54 - 2,71 (2H), 2,81 - 3,00 (2H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,97 - 4,15 (3H), 4,21 (1H), 4,63 (1H), 7,29 - 7,51 (3H), 7,64 (1H), 7,78 (1H), 8,37 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 119

4-[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

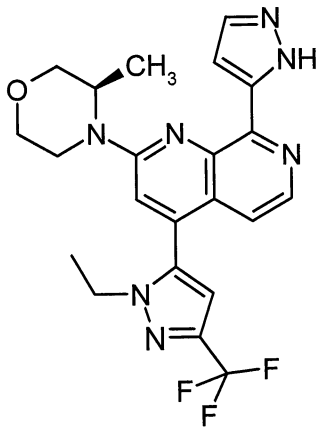
4-[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 30 mg (0,14 mmol) axit [1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]boronic, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 49 mg (0,36 mmol) kali cacbonat trong 3,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 118 mg 4-[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-

metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,2 ml metanol và 0,22 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 1 mg (0,002 mmol) sản phẩm mong muốn.

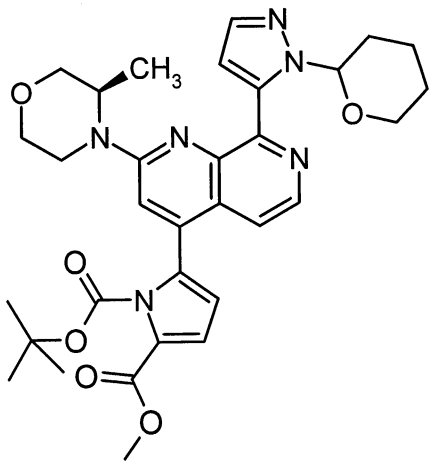
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,11 - 1,38 (6H), 3,36 (1H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (3H), 4,24 (1H), 4,64 (1H), 7,10 (1H), 7,17 (1H), 7,36 - 7,48 (1H), 7,66 (1H), 7,72 (1H), 8,36 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 120

metyl 5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrol-2-carboxylat

Bước a:

1-tert-butyl 2-metyl 5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrol-1,2-dicarboxylat

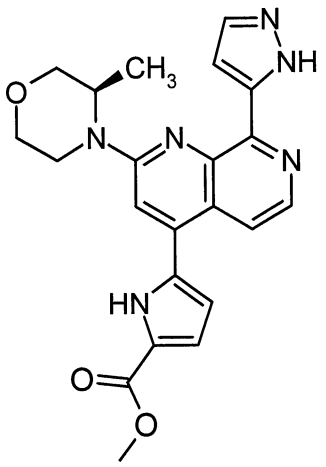


Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 38 mg (0,14 mmol) axit [1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(metoxycacbonyl)-1H-pyrol-2-

yl]boronic, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 49 mg (0,36 mmol) kali cacbonat trong 3,0 ml MeCN và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

metyl 5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrol-2-carboxylat



Dung dịch chứa 115 mg 1-tert-butyl 2-metyl 5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrol-1,2-dicarboxylat thô từ bước a trong 5,5 ml metanol và 0,23 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,36 - 3,44 (1H), 3,52 - 3,65 (1H), 3,72 (1H), 3,78 - 3,93 (4H), 3,99 - 4,16 (1H), 4,24 (1H), 4,66 (1H), 6,72 (1H), 7,03 (1H), 7,39 (1H), 7,49 - 7,59 (1H), 7,59 - 7,70 (1H), 7,84 (1H), 8,38 (1H),

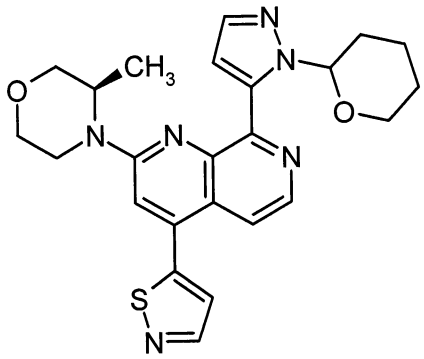
12,60 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 121

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2-thiazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

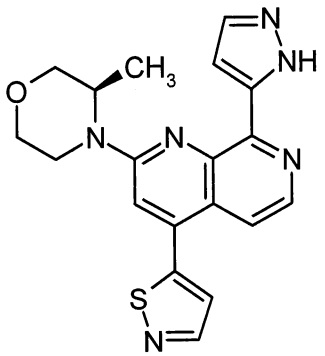
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-4-(1,2-thiazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 80 mg (0,38 mmol) 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,3 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2-thiazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 155 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-4-(1,2-thiazol-5-yl)-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,5 ml metanol và 0,39 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

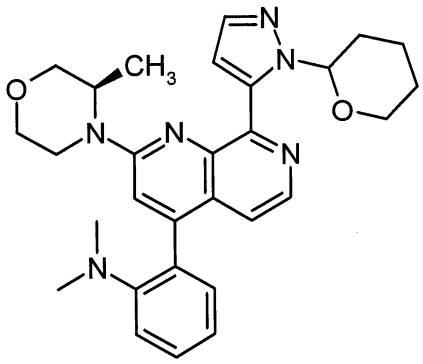
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,40 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,17 - 4,34 (1H), 4,59 - 4,83 (1H), 7,41 (1H), 7,57 - 7,75 (3H), 7,89 (1H), 8,40 (1H), 8,80 (1H), 13,39 (1H).

Ví dụ 122

N,N-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin

Bước a:

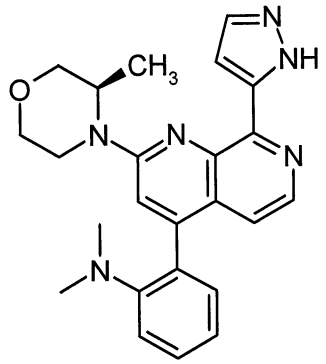
N,N-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 63 mg axit (0,38 mmol) [2-(dimetylamino)phenyl]boronic, 15 mg phức hợp gồm (0,019 mmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N,N-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Dung dịch chứa 180 mg N,N-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin thô từ bước a trong 1,7 ml metanol và 0,42 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat

bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 40 mg (0,10 mmol) sản phẩm mong muốn.

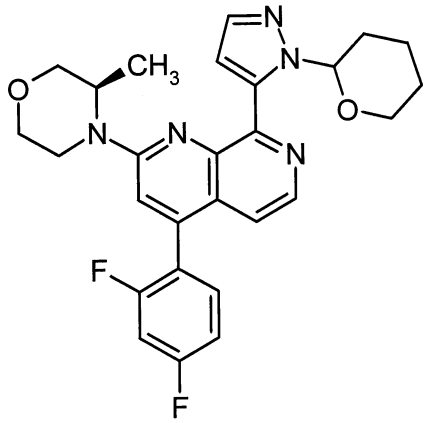
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,28 (3H), 2,45 (6H), 3,60 (1H), 3,70 - 3,78 (1H), 3,78 - 3,86 (1H), 3,97 - 4,12 (1H), 4,21 (1H), 4,59 (1H), 7,03 - 7,19 (2H), 7,19 - 7,29 (2H), 7,36 - 7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,25 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 123

4-(2,4-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(2,4-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

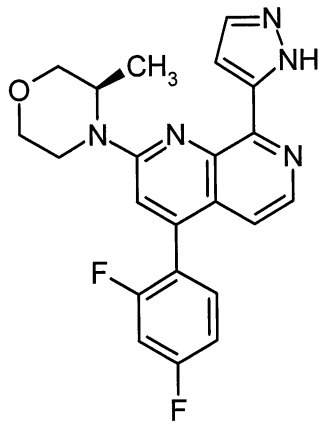


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 60 mg (0,38 mmol) axit (2,4-diflophenyl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước

tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(2,4-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 126 mg 4-(2,4-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,7 ml metanol và 0,26 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 12 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

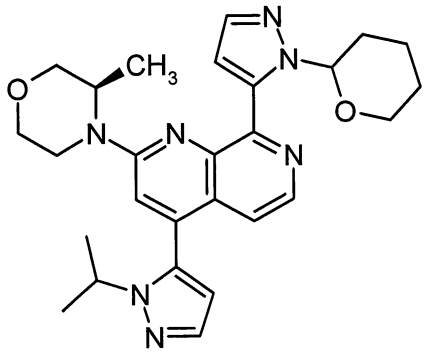
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,38 (1H), 3,57 (1H), 3,68 - 3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,22 (1H), 4,64 (1H), 7,17 (1H), 7,31 - 7,38 (1H), 7,42 (1H), 7,49 - 7,58 (2H), 7,60 - 7,70 (2H), 8,32 (1H), 13,18 (1H).

Ví dụ 124

4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

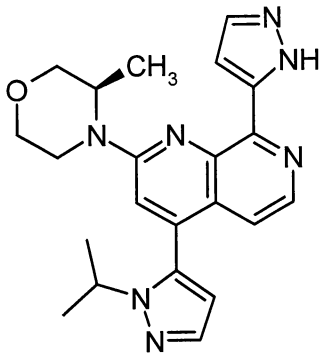
4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 58 mg (0,38 mmol) axit (1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 2,0 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 60 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 126 mg 4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 4,0 ml metanol và 0,20 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung

dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 14 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

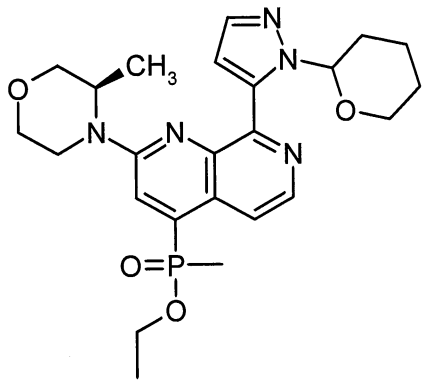
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (9H), 3,59 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,13 - 4,31 (2H), 4,52 - 4,74 (1H), 6,51 (1H), 7,14 (1H), 7,43 (1H), 7,54 (1H), 7,66 (1H), 7,71 (1H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 125

etyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat

Bước a:

etyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat

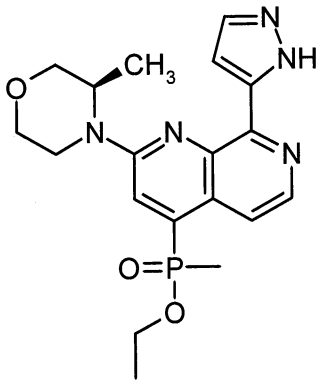


Hỗn hợp gồm 250 mg (0,47 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,47 mmol) etyl metylphosphinat, 2 mg (0,009 mmol) paladi(II) axetat, 6 mg (0,01 mmol) 1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen và 0,11 ml (0,62 mmol) etyldiisopropylamin trong 2,1 ml DMF và 0,24 ml 1,2-dimetoxyetan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó khuấy ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được bão hòa bằng natri clorua rắn và được chiết bằng hỗn hợp gồm THF và etyl axetet (1:1). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng

cách sử dụng giấy lọc Whatman and then được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

etyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat



Dung dịch chứa 310 mg etyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat thô từ bước a trong 2,9 ml metanol và 0,75 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 15 mg muối biểu kiến của sản phẩm mong muốn. Chất này được xử lý trong 13 ml etyl axetat và 2 ml dung dịch nước natri clorua bão hòa và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được 8 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

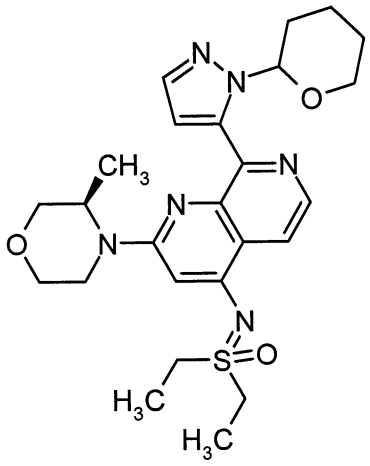
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,18 - 1,28 (3H), 1,28 - 1,37 (3H), 1,81 - 1,97 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 3,88 - 3,98 (1H), 4,00 - 4,12 (2H), 4,12 - 4,21 (1H), 4,60 (1H), 7,37 (1H), 7,65 (1H), 7,80 (1H), 8,11 (1H), 8,33 - 8,51 (1H), 13,45 (1H).

Ví dụ 126

4-{[dietyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

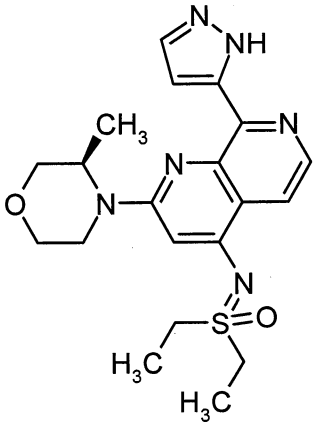
4-{[dietyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 8 mg (0,014 mmol) 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten và 7 mg (0,007 mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,142 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 22 mg (0,19 mmol) (S-etylsulfonimidoyl)etan và 69 mg (0,21 mmol) xesi cacbonat trong 0,67 ml toluen. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-{[dietyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



0,14 ml (0,29 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 71 mg 4-{[dietyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 3,2 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 25 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn.

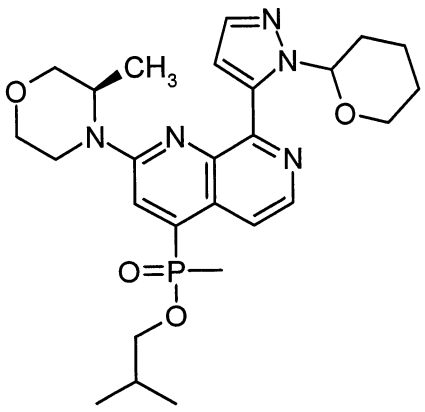
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 1,29 - 1,40 (6H), 3,20 - 3,31 (1H), 3,48 - 3,67 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 3,94 - 4,14 (2H), 4,39 (1H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,88 (1H), 8,29 (1H), 13,35 (1H).

Ví dụ 127

isobutyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat

Bước a:

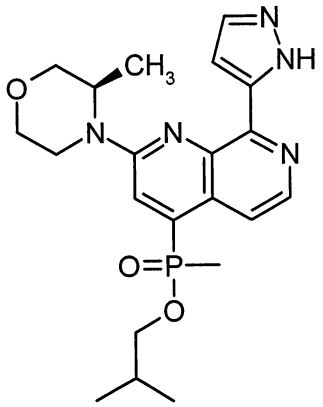
isobutyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat



Hỗn hợp gồm 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 26 mg (0,19 mmol) isobutyleste của axit metylphosphonic, 1 mg (0,004 mmol) paladi(II) axetat, 2 mg (0,004 mmol) 1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen và 0,01 ml (0,25 mmol) etyldiisopropylamin trong 0,9 ml DMF và 0,1 ml 1,2-dimetoxyetan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó khuấy ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được bão hòa bằng natri clorua rắn và được chiết bằng hỗn hợp gồm THF và etyl axetet (1:1). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman and then được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

isobutyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat



Dung dịch chứa 135 mg isobutyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat thô từ bước a trong 1,2 ml metanol và 0,3 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 26 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn.

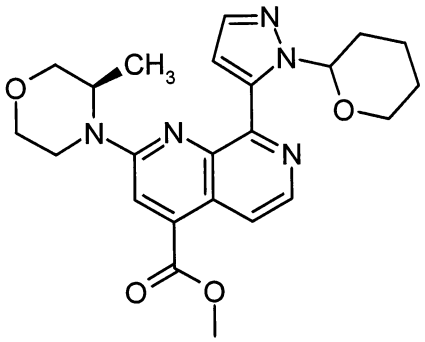
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,88 (6H), 1,31 (3H), 1,90 (3H), 3,30 - 3,45 (1H), 3,52 - 3,64 (2H), 3,72 (1H), 3,76 - 3,91 (2H), 4,07 (1H), 4,11 - 4,27 (2H), 4,47 - 4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,64 (1H), 7,79 (1H), 8,10 (1H), 8,44 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 128

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol

Bước a:

metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat

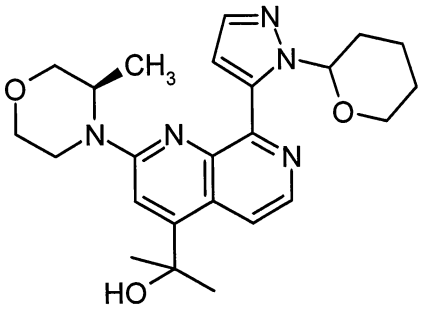


Trong nồi hấp, hỗn hợp gồm 2527 mg (4,79 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 203 mg (0,48 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 108 mg (0,48 mmol) paladi(II) axetat và 1,3 ml trietylamin (9,6 mmol) trong 34 ml DMF và 18 ml metanol được sục bằng cacbon monoxit ở nhiệt độ trong phòng. Nồi hấp được tạo áp bằng cacbonmonoxit đến 16,5 bar và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nồi hấp được khử áp và sau đó được tạo áp bằng cacbon monoxit đến 20,9 bar. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 20 giờ. Nồi hấp được khử áp và sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex đến 100% EtOAc) để thu được 1537 mg (3,51 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,22 (3H), 1,35 - 1,52 (2H), 1,52 - 1,72 (1H), 1,82 - 2,05 (2H), 2,28 - 2,45 (1H), 3,14 - 3,31 (2H), 3,43 - 3,57 (1H), 3,57 - 3,85 (3H), 3,91 - 4,05 (4H), 4,12 (1H), 4,40 - 4,61 (1H), 5,90 - 6,18 (1H), 6,89 (1H), 7,59 - 7,68 (1H), 7,86 (1H), 8,19 (1H), 8,47 (1H).

Bước b:

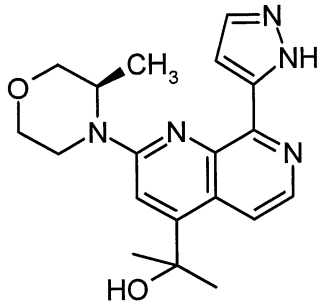
2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol



0,23 ml (0,69 mmol) 3,0 M dung dịch chứa metylmagie bromua trong dietylete được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa 100 mg (0,23 mmol) metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat trong 3,8 ml THF ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút và sau đó chậu đá được loại bỏ và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman and then được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước c:

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol



Dung dịch chứa 91 mg 2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol thô từ bước b trong 1,8 ml metanol và 0,21 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 14 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

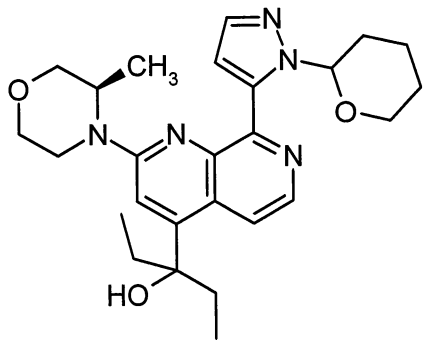
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,28 (3H), 1,69 (6H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,09 - 4,18 (1H), 4,58 (1H), 5,59 (1H), 7,35 (1H), 7,42 (1H), 7,61 (1H), 8,26 - 8,38 (2H), 13,35 (1H).

Ví dụ 129

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pentan-3-ol

Bước a:

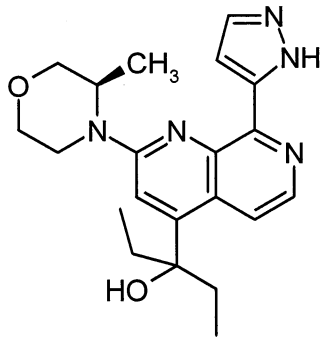
3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pentan-3-ol



0,46 ml (1,37 mmol) dung dịch etylmagie bromua 3,0 M trong dietylete được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa 200 mg (0,46 mmol) metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat trong 7,7 ml THF ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút và sau đó chậu đá được loại bỏ và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman and then được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pentan-3-ol



Dung dịch chứa 211 mg 3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pentan-3-ol thô từ bước a trong 5,0 ml metanol và 0,45 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 6 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

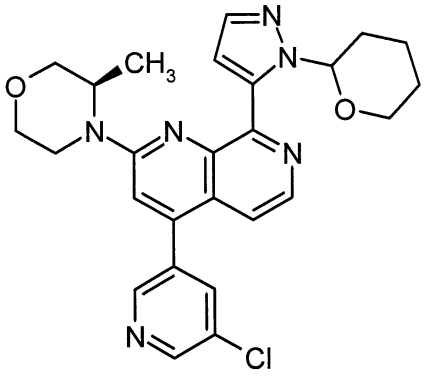
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,66 (6H), 1,26 (3H), 1,84 - 2,07 (2H), 2,17 (2H), 3,59 (1H), 3,75 (1H), 3,84 (1H), 3,99 - 4,15 (2H), 4,51 (1H), 5,17 (1H), 7,35 (1H), 7,53 (1H), 7,61 (1H), 8,11 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

Ví dụ 130

4-(5-clopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

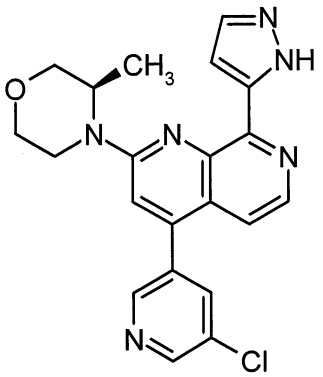
4-(5-clopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 45 mg (0,28 mmol) axit (5-clopyridin-3-yl)boronic, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 185 mg (0,57 mmol) xesi cacbonat trong 1,0 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(5-clopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 120 mg 4-(5-clopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,0 ml metanol và 0,24 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 8 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,36 - 3,41 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,25 (1H), 4,55 - 4,77 (1H), 7,38 (1H), 7,43 (1H),

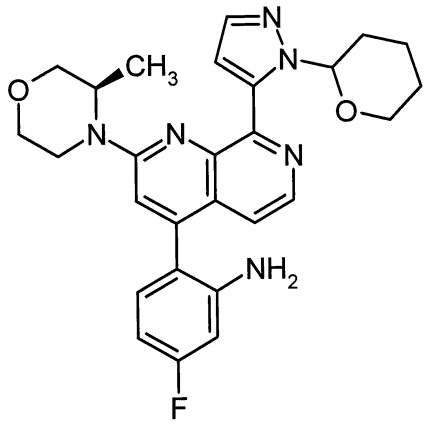
7,59 (1H), 7,66 (1H), 8,26 (1H), 8,35 (1H), 8,75 (1H), 8,83 (1H), 13,34 (1H).

Ví dụ 131

5-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin

Bước a:

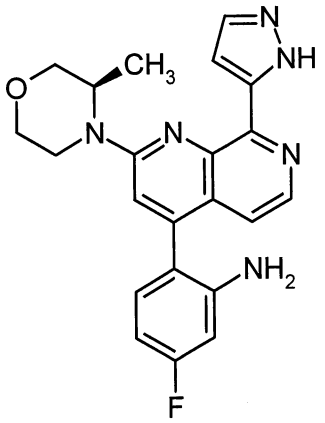
5-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 90 mg (0,38 mmol) 5-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

5-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Dung dịch chứa 147 mg 5-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin thô từ bước a trong 5,8 ml metanol và 0,30 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 14 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

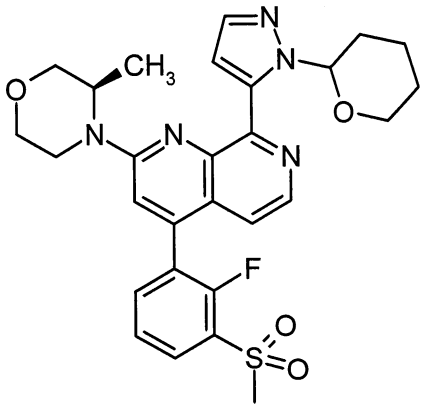
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,48 - 3,65 (1H), 3,66 - 3,77 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,15 - 4,30 (1H), 4,50 - 4,73 (1H), 5,20 (2H), 6,37 - 6,54 (1H), 6,58 (1H), 7,04 (1H), 7,14 (1H), 7,35 (1H), 7,44 (1H), 7,64 (1H), 8,28 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 132

4-[2-flo-3-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

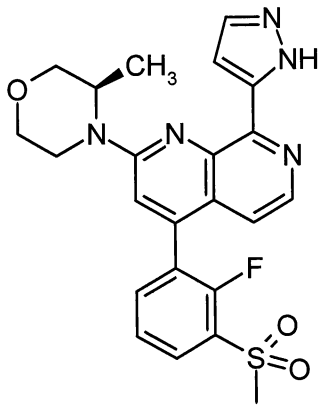
4-[2-flo-3-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 57 mg (0,19 mmol) 2-[2-flo-3-(metylsulfonyl)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 2,0 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-flo-3-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 105 mg 4-[2-flo-3-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-

metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,19 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 14 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

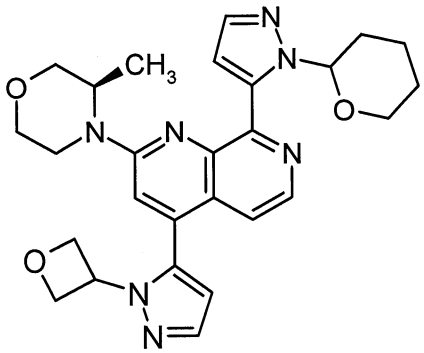
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,36 - 3,44 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,18 (1H), 7,44 (1H), 7,52 - 7,82 (3H), 7,90 - 8,02 (1H), 8,02 - 8,16 (1H), 8,34 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 133

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

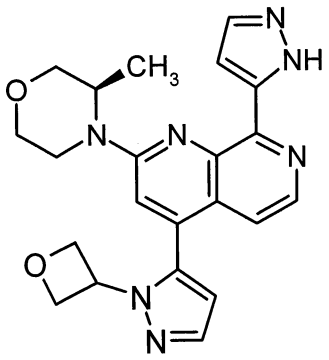


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 94 mg (0,38 mmol) 1-(oxetan-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) and 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm

nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 119 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,24 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 11 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

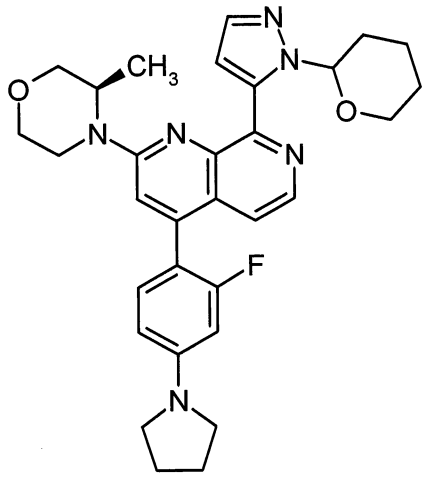
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,19 - 1,39 (3H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,62 (1H), 4,73 (2H), 5,00 (2H), 5,25 - 5,44 (1H), 6,65 (1H), 7,09 (1H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,58 - 7,71 (1H), 7,88 (1H), 8,26 - 8,40 (1H), 13,45 (1H).

Ví dụ 134

4-[2-flo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

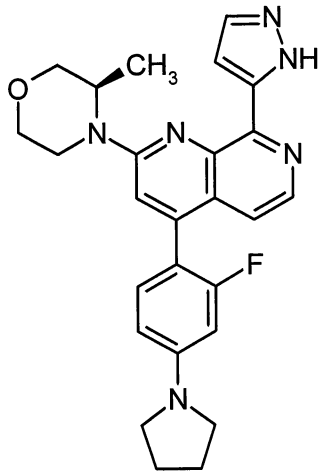
4-[2-flo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 79 mg (0,38 mmol) axit [2-flo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-flo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 180 mg 4-[2-flo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,5 ml metanol và 0,38 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 44 mg (0,10 mmol) sản phẩm mong muốn.

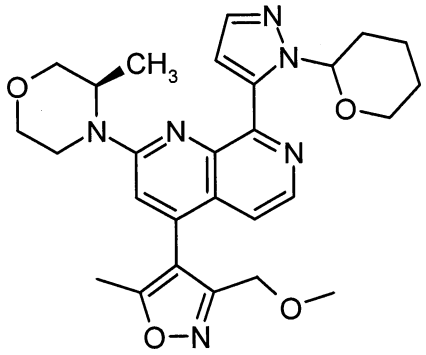
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,96 - 2,07 (4H), 3,27 - 3,33 (4H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,14 - 4,25 (1H), 4,56 - 4,70 (1H), 6,47 - 6,58 (2H), 7,24 - 7,48 (4H), 7,64 (1H), 8,31 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 135

4-[3-(metoxymetyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

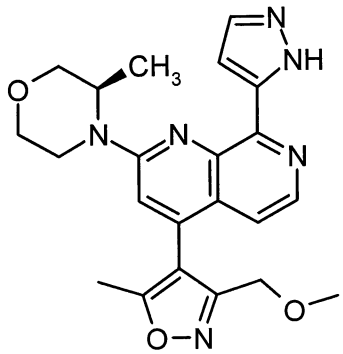
4-[3-(metoxymetyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 24 mg (0,14 mmol) axit [3-(metoxymetyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]boronic, 11 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 49 mg (0,36 mmol) kali cacbonat trong 3,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[3-(metoxymetyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 111 mg 4-[3-(metoxymetyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,22 ml axit clohydric 2N được khuấy

trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 11 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

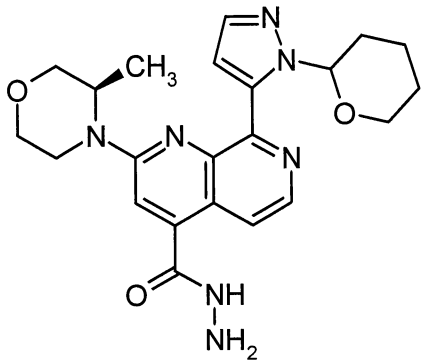
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 - 1,36 (3H), 2,34 (3H), 3,09 (3H), 3,37 (1H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,07 (1H), 4,20 (1H), 4,37 (1H), 4,50 (1H), 4,54 - 4,64 (1H), 7,29 (1H), 7,41 (1H), 7,55 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 13,14 (1H).

Ví dụ 136

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carbohydrazit

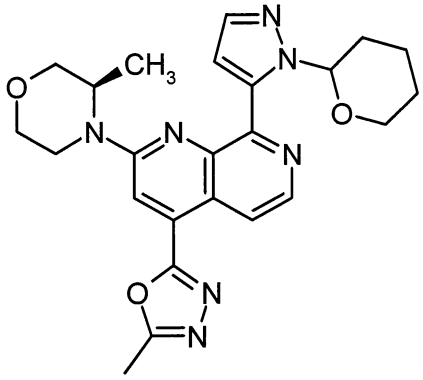


0,06 ml (1,14 mmol) hydrazin hydrat được bổ sung vào dung dịch chứa 50 mg (0,11 mmol) metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat trong 2 ml etanol và khuấy hỗn hợp ở 100 °C trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-8-[1-(tetrahydro-

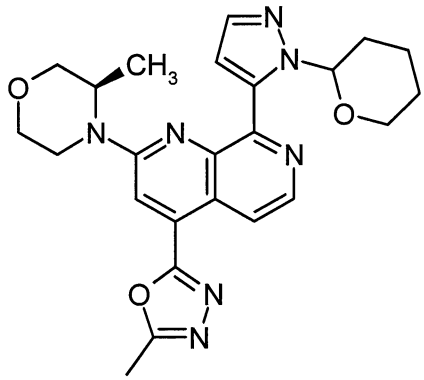
2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



0,03 ml (0,34 mmol) axit trifloaxetic được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carbohydrazit thô từ bước a trong 1,5 ml trimetyl orthoaxetat. Khuấy hỗn hợp ở 95°C trong 60 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước c:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 47 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước b trong 3,0 ml metanol và 0,10 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC

điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

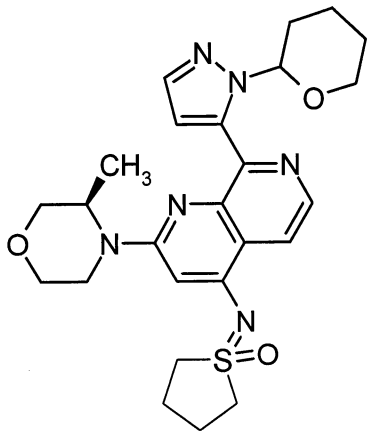
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 2,63 - 2,82 (3H), 3,37 - 3,46 (1H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,40 (1H), 7,66 (1H), 7,96 (1H), 8,49 (1H), 8,62 (1H), 13,45 (1H).

Ví dụ 137

N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}tetrahydro-1H-1λ^4-thiophen-1-imin 1-oxit

Bước a:

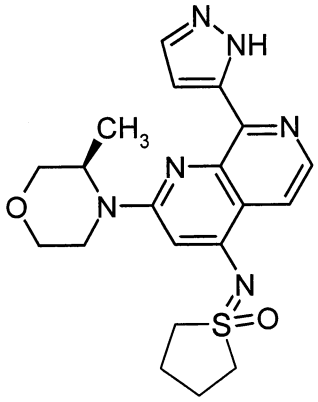
N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}tetrahydro-1H-1λ^4-thiophen-1-imin 1-oxit



Trong môi trường argon, 8 mg (0,014 mmol) 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten và 7 mg (0,007 mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,142 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 22 mg (0,19 mmol) tetrahydro-1H-1λ^4-thiophen-1-imin 1-oxit và 69 mg (0,21 mmol) xesi cacbonat trong 0,67 ml toluen. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}tetrahydro-1H-1λ^4-thiophen-1-imin 1-oxit



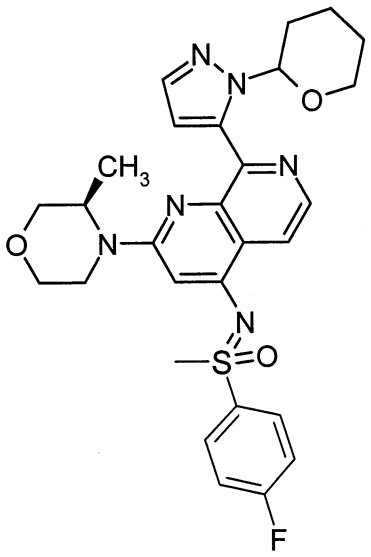
0,15 ml (0,29 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 72 mg N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}tetrahydro-1H-1λ^4-thiophen-1-imin 1-oxit thô trong 3,3 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 26 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn.
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,26 (3H), 2,07 - 2,24 (2H), 2,24 - 2,37 (2H), 3,18 - 3,30 (1H), 3,44 - 3,69 (5H), 3,72 (1H), 3,83 (1H), 3,95 - 4,13 (2H), 4,44 (1H), 6,67 (1H), 7,35 (1H), 7,60 (1H), 7,89 (1H), 8,29 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 138

4-{[(4-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang

Bước a:

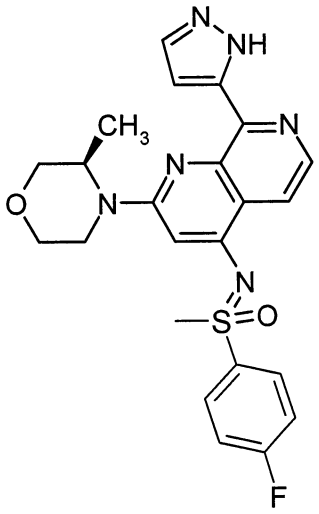
4-{[(4-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 8 mg (0,014 mmol) 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten và 7 mg (0,007 mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,142 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 32 mg (0,19 mmol) 1-flo-4-(S-metylsulfonimidoyl)benzen và 69 mg (0,21 mmol) xesi cacbonat trong 0,67 ml toluen. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-{[(4-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang



0,23 ml (0,29 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 125 mg 4-{[(4-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 5,1 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 24 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân lập thể.

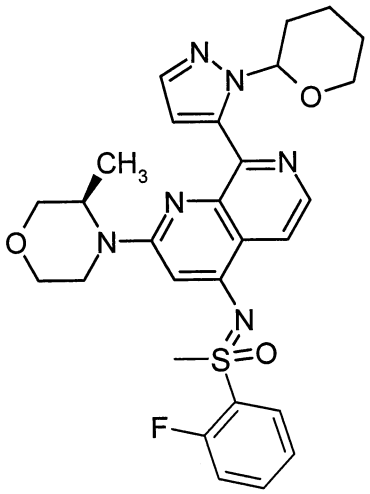
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,82 (3H), 1,16 (3H), 3,00 - 3,17 (2H), 3,41 - 3,55 (2H), 3,55 - 3,67 (2H), 3,67 - 3,78 (8H), 3,78 - 3,92 (2H), 3,98 (3H), 4,14 (1H), 6,44 (1H), 6,56 (1H), 7,28 (2H), 7,49 (4H), 7,56 (2H), 7,92 - 8,17 (6H), 8,33 (2H), 13,29 (2H).

Ví dụ 139

4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang

Bước a:

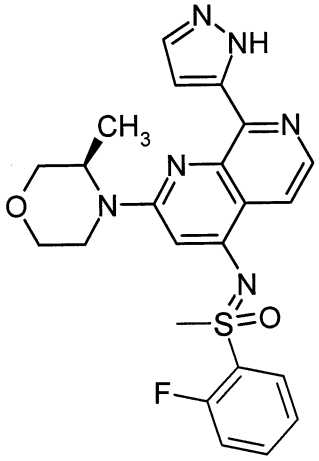
4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Trong môi trường argon, 8 mg (0,014 mmol) 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten và 7 mg (0,007 mmol) tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 75 mg (0,142 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 32 mg (0,19 mmol) 1-flo-2-(S-metylsulfonimidoyl)benzen và 69 mg (0,21 mmol) xesi cacbonat trong 0,67 ml toluen. Khuấy hỗn hợp ở 110 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang



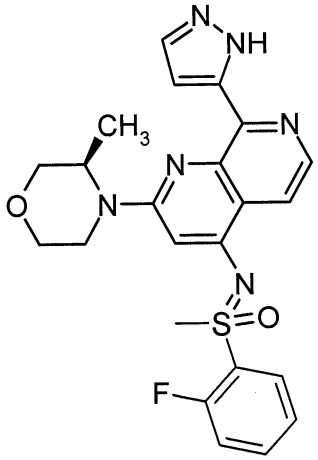
0,20 ml (0,29 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 110 mg 4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô trong 4,5 ml metanol và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 28 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân lập thể.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,82 (3H), 1,15 (3H), 2,99 - 3,17 (2H), 3,46 (2H), 3,57 (1H), 3,60 - 3,67 (1H), 3,71 (2H), 3,74 - 3,92 (8H), 3,92 - 4,06 (3H), 4,12 (1H), 6,47 (1H), 6,52 (1H), 7,27 (2H), 7,38 - 7,54 (4H), 7,56 (2H), 7,73 - 7,84 (2H), 7,91 - 7,96 (2H), 8,11 (1H), 8,11 (1H), 8,27 - 8,34 (2H), 13,28 (2H).

Ví dụ 140 và 141

4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, chất đồng phân không đối quang 1

4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, chất đồng phân không đối quang 2



Hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân lập thể từ ví dụ 139 được tách thành các chất đồng phân lập thể riêng rẽ bằng cách sử dụng HPLC điều chế bất đối:

Hệ thống:	Labomatic Pump HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000,

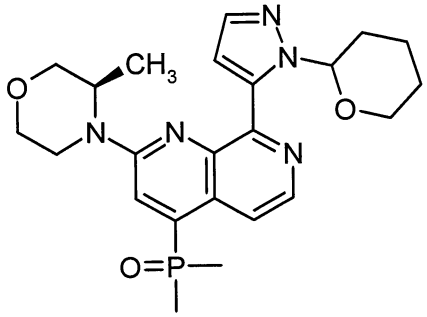
	Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241		
Cột:	Chiralpak IA 5 µm 250 x 30 mm		
Dung môi:	EtOH / metanol / dietylamin 50:50:0,1 (v/v/v)		
Lưu lượng:	35 ml/phút		
Nhiệt độ:	RT		
Dung dịch:	25 mg / 3 mL DCM/MeOH		
Bơm:	5 x 0,6 mL		
Phát hiện:	UV 254nm		
	Thời gian lưu tính bằng phút	Độ tinh khiết tính theo %	Hiệu suất
Ví dụ 140 Chất đồng phân lập thể 1	7,4 – 7,9	93	6 mg (0,01 mmol)
Ví dụ 141 Chất đồng phân lập thể 2	8,6 – 9,2	93	6 mg (0,01 mmol)

Ví dụ 142

4-(dimetylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(dimetylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

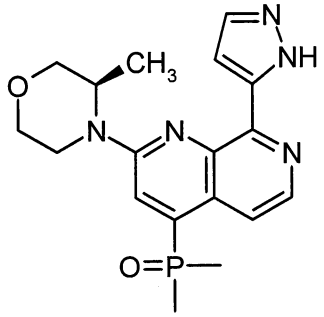


Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-

(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 35 mg (0,32 mmol) dimetylphosphinoxit, 33 mg (0,028 mmol tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 0,06 ml (0,43 mmol) trietylamin trong 0,9 ml axetonitril được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(dimetylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 210 mg 4-(dimetylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2,1 ml metanol và 0,53 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 13 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

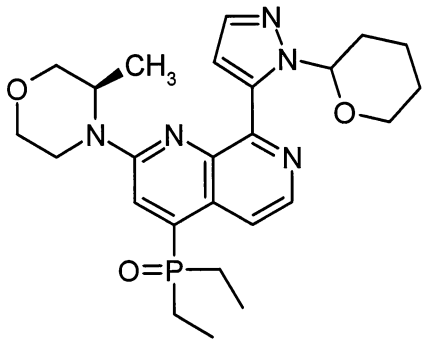
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 1,94 (3H), 1,90 (3H), 3,36 - 3,43 (1H), 3,57 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,55 - 4,71 (1H), 7,37 (1H), 7,54 - 7,74 (2H), 8,32 - 8,51 (2H), 13,40 (1H).

Ví dụ 143

4-(dietylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

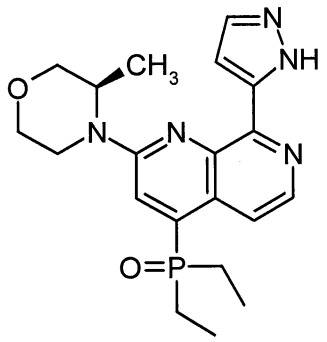
4-(dietylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 32 mg (0,28 mmol) dietylphosphan oxit, 1,3 mg (0,006 mmol) paladi(II) axetat, 3,5 mg (0,006 mmol) 1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen và 0,06 ml (0,37 mmol) etyldiisopropylamin trong 1,2 ml DMF và 0,14 ml 1,2-dimetoxyetan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó khuấy ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được bão hòa bằng natri clorua rắn và được chiết bằng hỗn hợp gồm THF và etyl axetet (1:1). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(dietylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 190 mg 4-(dietylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,8 ml metanol và 0,45 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 25 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn.

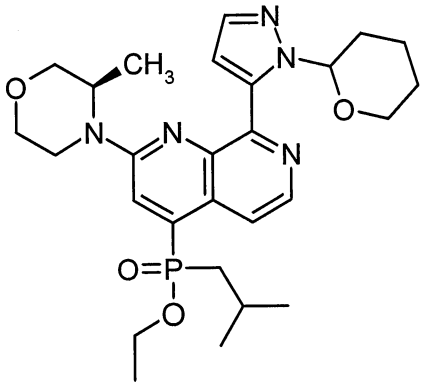
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,89 - 1,12 (6H), 1,18 - 1,35 (3H), 2,09 - 2,31 (4H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,84 (1H), 4,07 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 7,37 (1H), 7,54 - 7,81 (2H), 8,39 (1H), 8,50 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 144

etyl isobutyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat

Bước a:

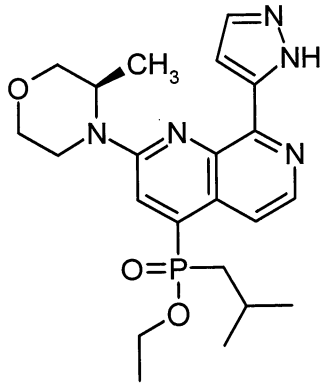
etyl isobutyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat



Hỗn hợp gồm 250 mg (0,47 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 71 mg (0,47 mmol) etyl (2-metylpropyl)phosphinat, 2,1 mg (0,009 mmol) paladi(II) axetat, 5,8 mg (0,01 mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen và 0,11 ml (0,62 mmol) etyldiisopropylamin trong 2,1 ml DMF và 0,24 ml 1,2-dimetoxyetan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó khuấy ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha nước được bão hòa bằng natri clorua rắn và được chiết bằng hỗn hợp gồm THF và etyl axetet (1:1). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

etyl isobutyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat



Dung dịch chứa 456 mg etyl isobutyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat thô từ bước a trong 3,9 ml metanol và 1,0 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 29 mg (0,07 mmol) sản phẩm mong muốn.

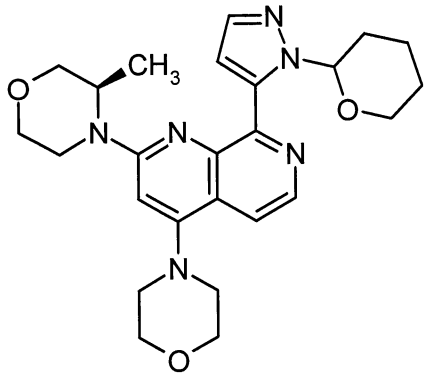
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,79 - 0,96 (3H), 1,03 (3H), 1,13 - 1,42 (6H), 1,90 - 2,19 (4H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,79 - 3,93 (2H), 3,97 - 4,27 (3H), 4,42 - 4,72 (1H), 7,38 (1H), 7,64 (1H), 7,81 (1H), 8,10 (1H), 8,45 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 145

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

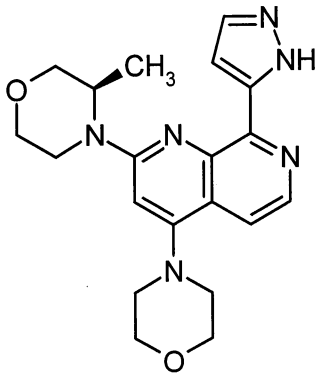


Hỗn hợp gồm 50 mg (0,095 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 28 mg (0,32 mmol) morpholin trong 0,14 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 150 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và THF và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ

được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 45 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridinel thô từ bước a trong 0,45 ml metanol và 0,11 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 16 mg (0,04 mmol) sản phẩm mong muốn.

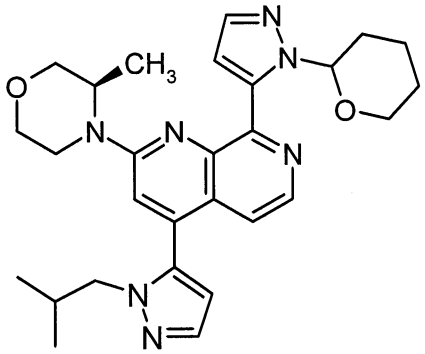
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 3,07 - 3,23 (4H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,77 - 3,91 (5H), 3,98 - 4,07 (1H), 4,11 (1H), 4,57 (1H), 6,77 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,29 (1H), 13,33 (1H).

Ví dụ 146

4-(1-isobutyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

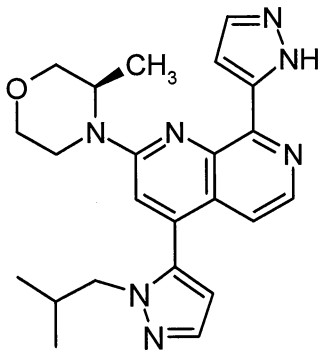
4-(1-isobutyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 36 mg (0,14 mmol) 1-isobutyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, 11 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 49 mg (0,36 mmol) kali cacbonat trong 3,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-isobutyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 105 mg 4-(1-isobutyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,21 ml axit clohydric 2N được khuấy

trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 8 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

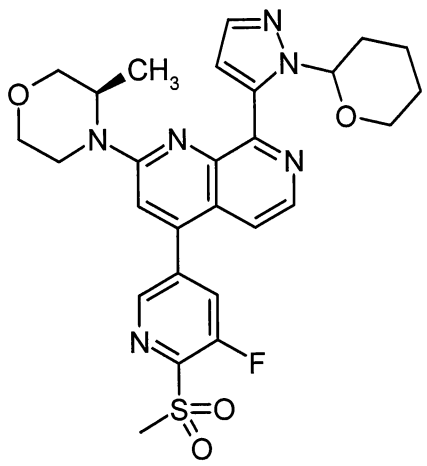
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,64 (6H), 1,16 - 1,36 (3H), 1,82 - 2,04 (1H), 3,50 - 3,67 (1H), 3,69 - 3,96 (4H), 3,98 - 4,14 (1H), 4,23 (1H), 4,62 (1H), 6,56 (1H), 7,23 (1H), 7,44 (1H), 7,57 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 147

4-[5-flo-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-[5-flo-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

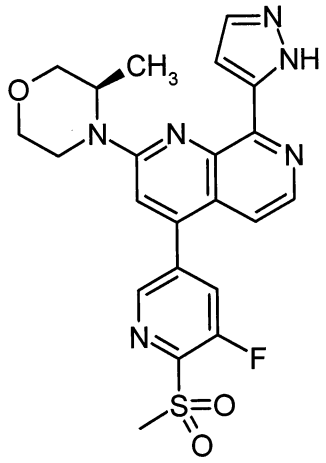


Huyền phù chứa 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 86 mg (0,28 mmol) 3-flo-2-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin, 12 mg (0,014 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 185 mg (0,57 mmol) xesi cacbonat trong 1,0 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha

loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[5-flo-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 118 mg 4-[5-flo-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,0 ml metanol và 0,25 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 1 mg (0,002 mmol) sản phẩm mong muốn.

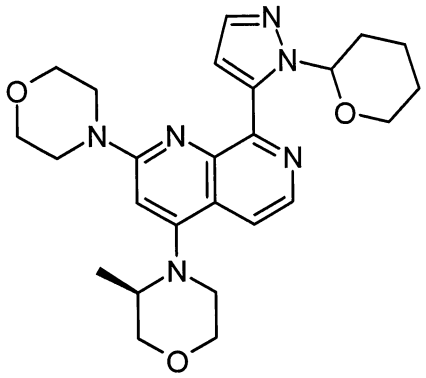
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,27- 1,33 (3H), 3,45 - 3,63 (5H), 3,71 (1H), 3,83 (1H), 4,05 (1H), 4,23 (1H), 4,65 (1H), 7,33 - 7,54 (2H), 7,64 (2H), 8,34 (1H), 8,43 (1H), 8,80 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 148

4-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

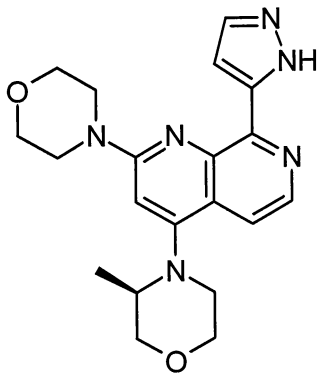
4-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 100 mg (0,99 mmol) (3R)-3-metylmorpholin trong 0,43 ml MeCN được khuấy ở 70°C qua đêm trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 190 mg 4-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,9 ml metanol và 0,47 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong

phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 18 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn.

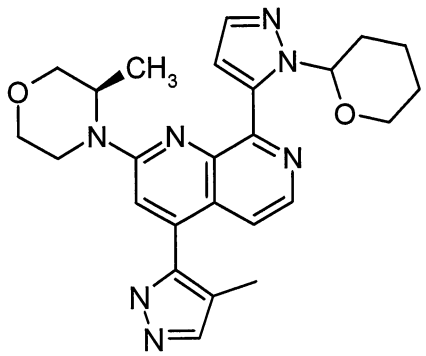
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,93 (3H), 2,82 (1H), 3,38 - 3,47 (1H), 3,54 (1H), 3,65 - 3,86 (10H), 3,91 (1H), 3,98 (1H), 6,96 (1H), 7,36 (1H), 7,61 (1H), 7,71 (1H), 8,33 (1H), 13,35 (1H).

Ví dụ 149

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

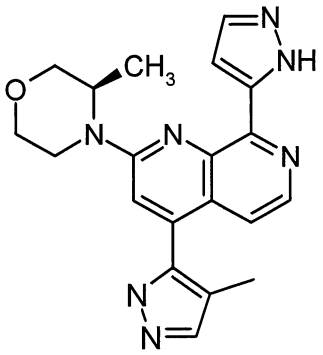


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 48 mg (0,38 mmol) 1-isobutyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy

lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 111 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,0 ml metanol và 0,24 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 12 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

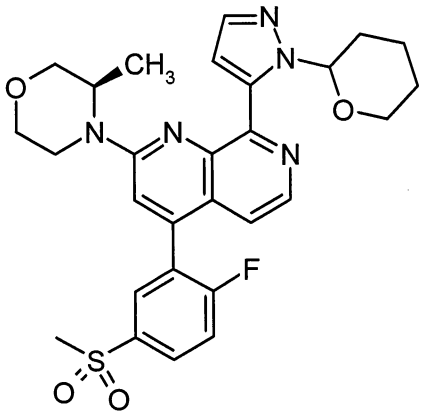
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,07 (3H), 3,59 (1H), 3,73 (1H), 3,83 (1H), 4,06 (1H), 4,20 (1H), 4,62 (1H), 7,25 - 7,52 (2H), 7,64 (2H), 7,76 (1H), 8,34 (1H), 13,11 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 150

4-[2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

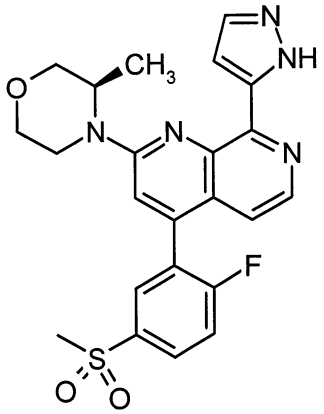
4-[2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 83 mg (0,38 mmol) [2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl]boronic acid, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



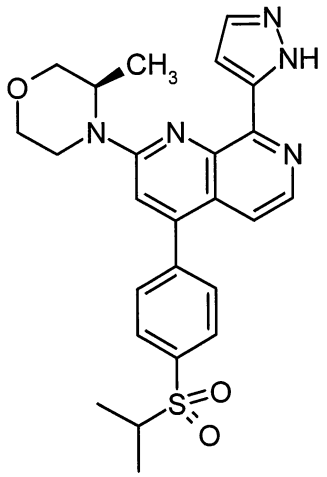
Dung dịch chứa 83 mg 4-[2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-

naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,15 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 29 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,32 (3H), 3,37 (1H), 3,35 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,65 (1H), 7,17 (1H), 7,45 (1H), 7,65 (2H), 7,77 (1H), 8,07 - 8,28 (2H), 8,33 (1H), 13,45 (1H).

Ví dụ 151

4-[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



4-[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin được phân lập ở dạng sản phẩm phụ với lượng nhỏ hơn trong quá trình điều chế hợp chất nêu ở ví dụ 25.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (6H), 3,55 (1H), 3,81 (8H), 7,38 (1H), 7,44 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 7,74 - 7,94 (2H), 7,95 - 8,15 (2H), 8,35 (1H), 13,43 (1H).

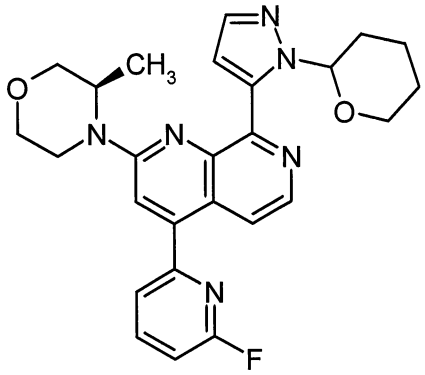
Ví dụ 152

4-(6-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin

Bước a:

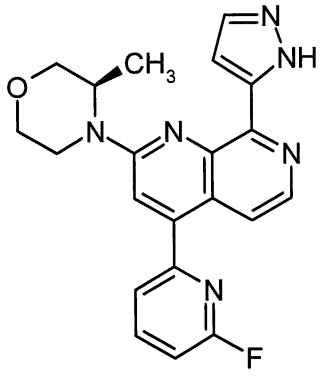
4-(6-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,38 mmol) axit (6-flopyridin-2-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(6-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 92 mg 4-(6-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,19 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 12 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

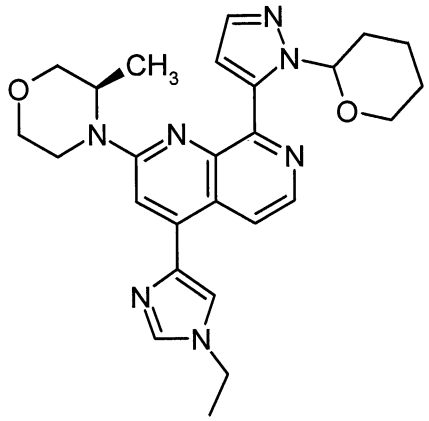
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,35 - 3,42 (1H), 3,58 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,16 - 4,29 (1H), 4,59 - 4,75 (1H), 7,37 - 7,46 (2H), 7,59 - 7,67 (2H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,26 (1H), 8,36 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 153

4-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

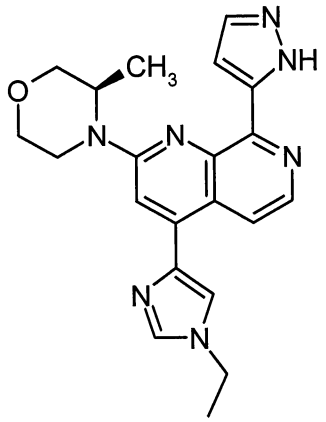


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 83 mg (0,38 mmol) 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường

argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 130 mg 4-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,28 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 12 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

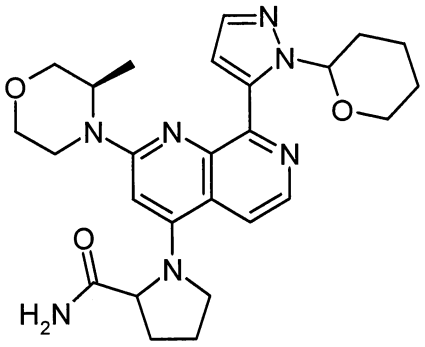
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 1,46 (3H), 3,51 - 3,64 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99 - 4,26 (4H), 4,62 (1H), 7,38 (1H), 7,51 - 7,73 (2H), 7,88 - 8,00 (1H), 8,09 (1H), 8,36 (1H), 8,61 (1H), 13,38 (1H).

Ví dụ 154

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}prolinamit

Bước a:

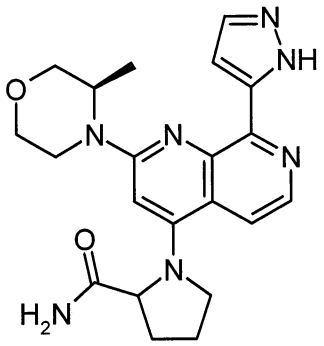
1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}prolinamit



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,28 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 110 mg (0,97 mmol) prolinamit trong 0,42 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 3 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}prolinamit



Dung dịch chứa 233 mg 1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}prolinamit thô từ bước a trong 2,2 ml metanol và 0,55 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão

hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 18 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn.

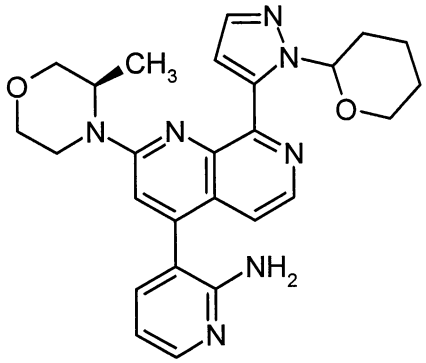
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 - 1,32 (3H), 1,82 - 2,10 (3H), 2,28 - 2,36 (1H), 3,24 (1H), 3,45 - 3,61 (1H), 3,68 (2H), 3,82 (1H), 4,01 - 4,21 (3H), 4,26 - 4,52 (2H), 6,20 (1H), 7,16 (1H), 7,31 (1H), 7,58 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,21 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 155

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-amin

Bước a:

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-amin

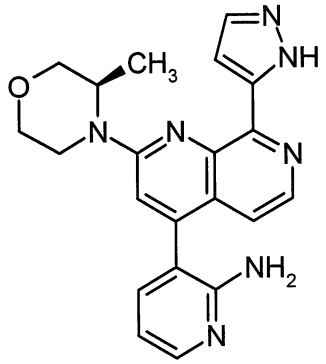


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 42 mg (0,19 mmol) 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,5 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu

được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-amin



Dung dịch chứa 76 mg 3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-amin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,16 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 7 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

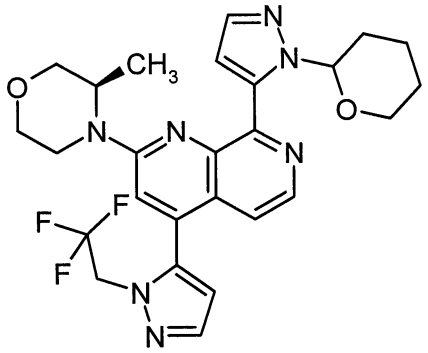
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,31 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,57 - 4,67 (1H), 5,71 (2H), 6,72 (1H), 7,12 (1H), 7,29 - 7,54 (3H), 7,64 (1H), 8,11 (1H), 8,29 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 156

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

Bước a:

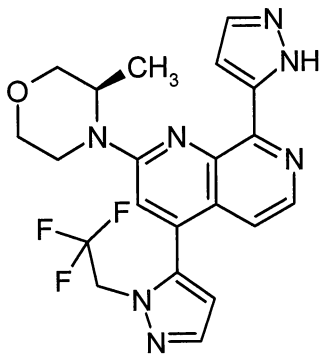
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-4-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 74 mg (0,38 mmol) axit [1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 2,0 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 107 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-4-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,20 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa

bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 7 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

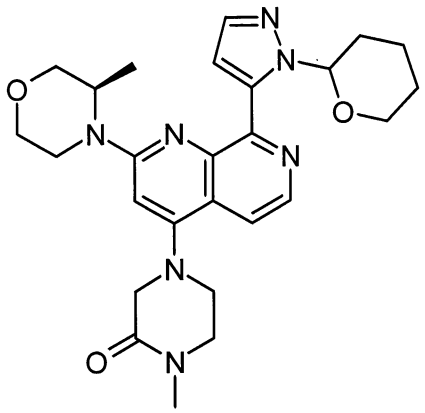
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,48 (3H), 3,61 (1H), 3,68 - 3,81 (1H), 3,81 - 4,00 (2H), 4,05 (1H), 4,20 (1H), 4,50 (1H), 4,89 (2H), 6,79 (1H), 7,33 (1H), 7,42 (1H), 7,67 - 7,79 (2H), 8,08 (1H), 8,47 (1H).

Ví dụ 157

1-metyl-4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on

Bước a:

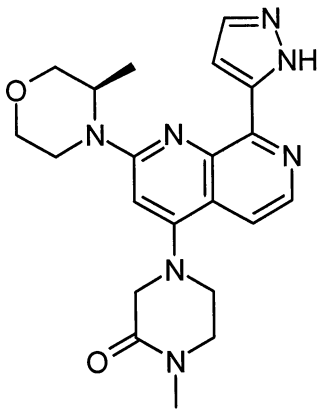
1-metyl-4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 150 mg (0,99 mmol) 1-metylpiperazin-2-on hydroclorua và 0,28 ml (1,99 mmol) trietylamin trong 0,43 ml MeCN được khuấy ở 70°C qua đêm trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

1-metyl-4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on



Dung dịch chứa 207 mg 1-metyl-4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on thô từ bước a trong 2,0 ml metanol và 0,50 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 11 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,96 (3H), 3,49 (2H), 3,61 (2H), 3,76 (8H), 3,86 (2H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,47 - 7,75 (2H), 8,33 (1H), 13,36 (1H).

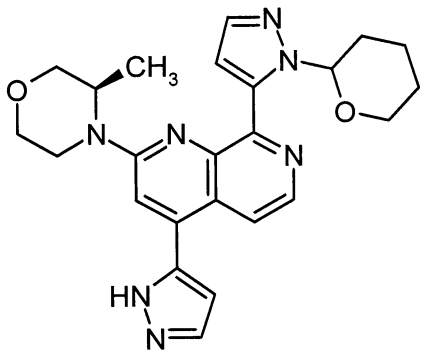
Ví dụ 158 và 159

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

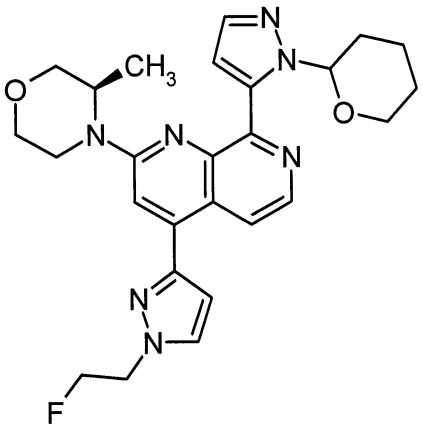


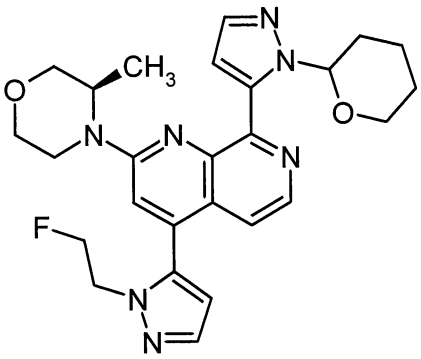
Huyền phù chứa 200 mg (0,38 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 136 mg (0,76 mmol) 5-(5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1H-pyrazol, 31 mg (0,038 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 131 mg (0,95 mmol) kali cacbonat trong 3,9 ml axetonitril và 2,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (hexan / etylaxetat 40% đến etyl axetat) để thu được 134 mg sản phẩm mong muốn chứa một chút tạp chất.

Bước b:

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



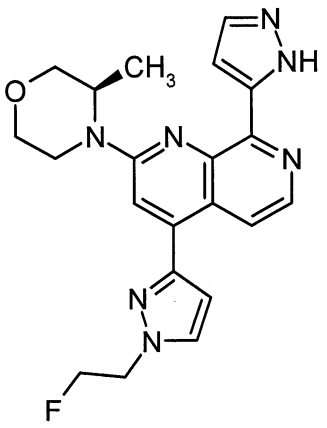


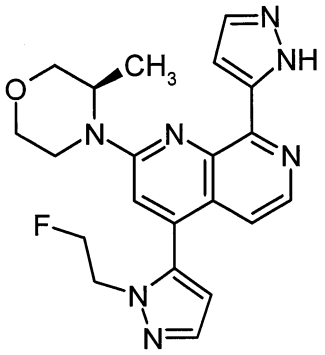
Hỗn hợp gồm 45 mg (0,10 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin từ bước a, 35 mg (0,20 mmol) 1-flo-2-iodoetan và 66 mg (0,20 mmol) xesi cacbonat trong 1,0 ml DMF được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua và dung dịch nước natri bicacbonat. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô để thu được hỗn hợp gồm sản phẩm thô 4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin và 4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước c:

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin





Dung dịch chứa 55 mg hỗn hợp thô gồm 4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin và 4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin từ bước b trong 0,5 ml metanol và 0,13 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 12 mg (0,03 mmol) 4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (ví dụ 158) và 2 mg (0,005 mmol) 4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin (ví dụ 159).

Ví dụ 158

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,21 - 1,37 3H), 3,59 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 4,07 (1H), 4,22 (1H), 4,59 (1H), 4,62 - 4,72 (2H), 4,83 (1H), 4,95 (1H), 7,03 (1H), 7,40 (1H), 7,64 (2H), 7,84 - 8,13 (1H), 8,39 (1H), 8,47 - 8,58 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 159

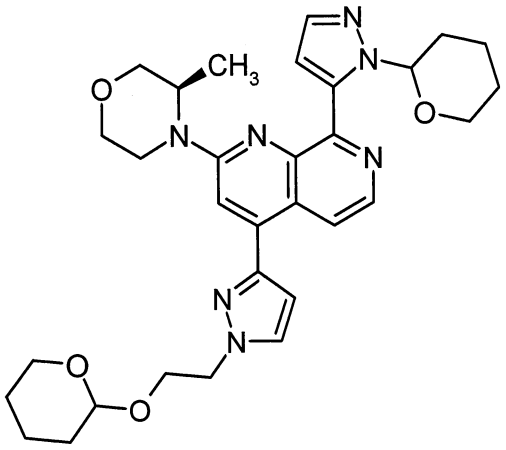
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,58 (1H), 3,72 (1H), 3,82 (1H), 4,06 (1H), 4,21 (1H), 4,25 - 4,39 (2H), 4,53 - 4,68 (2H), 4,72 (1H), 6,60 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,53 (1H), 7,65 (1H), 7,77 (1H), 8,29 - 8,36 (1H), 13,32 (1H).

Ví dụ 160

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol

Bước a:

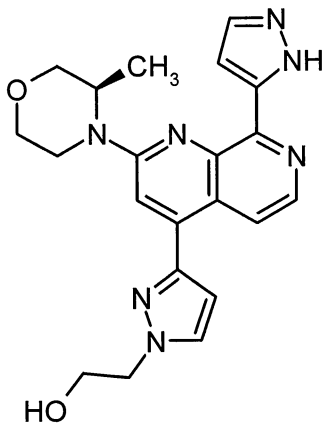
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-{1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 45 mg (0,10 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin, 25 mg (0,12 mmol) 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran và 39 mg (0,12 mmol) xesi cacbonat trong 0,2 ml DMF được khuấy ở 70°C trong 7 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô để thu được hỗn hợp gồm các sản phẩm thô, các sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol



Dung dịch chứa 52 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-{1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 0,8 ml metanol và 0,21 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat và THF (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 11 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

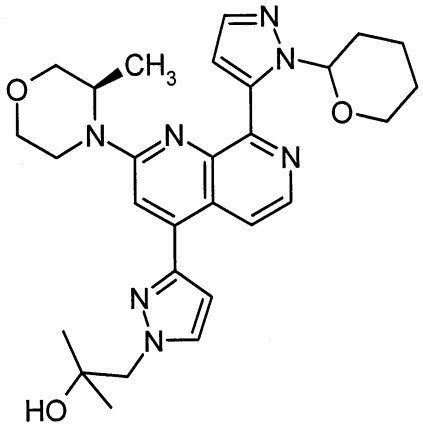
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,35-3,41 (1H), 3,53-3,63 (1H), 3,70-3,79 (1H), 3,85 (3H), 4,00-4,10 (1H), 4,17-4,24 (1H), 4,31 (2H), 4,63-4,73 (1H), 5,00 (1H), 6,98 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (2H),7,94 (1H), 8,38 (1H), 8,56 (1H), 13,41 (1H).

Ví dụ 161

2-metyl-1-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol

Bước a:

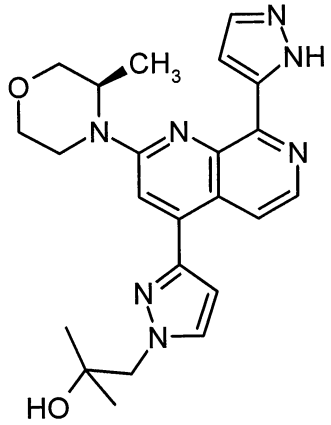
2-metyl-1-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol



Trong bình đậy kín trong môi trường argon, hỗn hợp gồm 50 mg (0,11 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1H-pyrazol-5-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin, 16 mg (0,22 mmol) 2,2-dimetyloxiran và 23 mg (0,17 mmol) kali cacbonat trong 0,5 ml DMF được khuấy ở 130°C trong lò vi sóng trong 10 phút. Sau khi làm nguội, 31 mg (0,29 mmol) 2,2-dimetyloxiran được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở 130°C trong lò vi sóng trong 10 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô để thu được hỗn hợp gồm các sản phẩm thô, các sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-metyl-1-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol



Dung dịch chứa 30 mg 2-metyl-1-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol thô từ bước a trong 1,5 ml metanol và 0,06 ml axit clohydric 2N được

khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước chứa natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat và THF (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 8 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

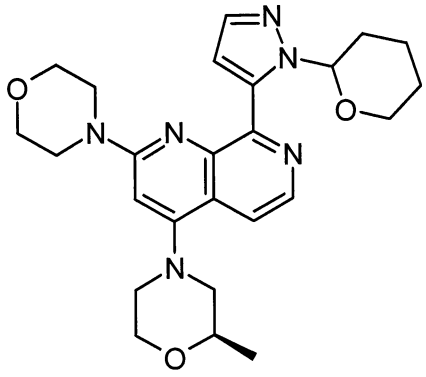
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,17 (6H), 1,30 (3H), 3,50 - 3,67 (1H), 3,74 (1H), 3,85 (1H), 3,99 - 4,15 (1H), 4,15 - 4,40 (3H), 4,68 (1H), 4,81 (1H), 7,00 (1H), 7,40 (1H), 7,54 - 7,70 (2H), 7,89 (1H), 8,37 (1H), 8,56 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 162

4-[(2R)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

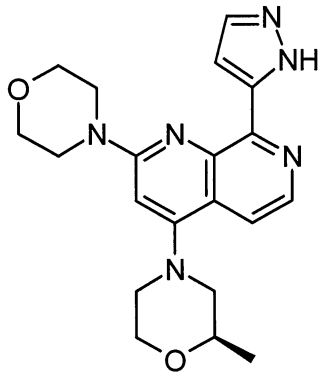
4-[(2R)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 103 mg (1,02 mmol) (2R)-2-metylmorpholin hydroclorua và 0,14 ml (1,02 mmol) trimetylamin trong 0,5 ml MeCN được khuấy ở 70°C qua đêm trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[(2R)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 178 mg 4-[(2R)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 8,6 ml metanol và 0,38 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 64 mg (0,17 mmol) sản phẩm mong muốn.

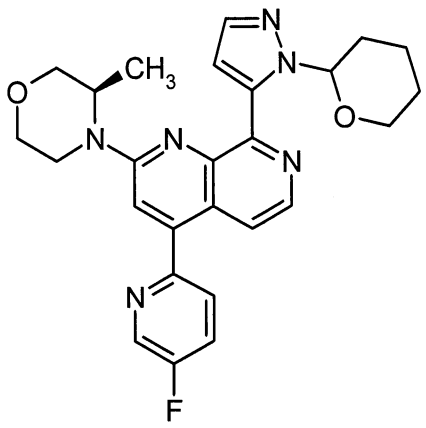
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 (3H), 2,57 - 2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32 - 3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81 - 3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

Ví dụ 163

4-(5-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

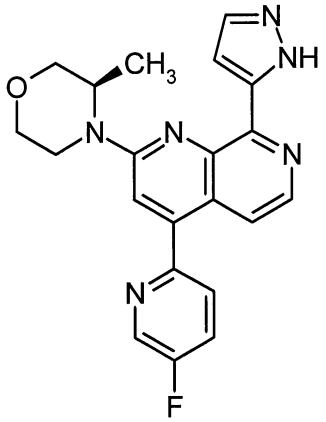
4-(5-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53mg (0,38 mmol) axit (5-flopyridin-2-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 150 phút. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(5-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 106 mg 4-(5-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong

3,0 ml metanol và 0,22 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 3 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

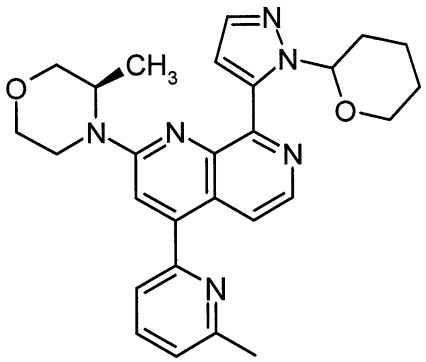
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,26 - 1,39 (3H), 3,53 - 3,65 (2H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,06 (1H), 4,24 (1H), 4,67 (1H), 7,42 (1H), 7,44 - 7,53 (1H), 7,60 (1H), 7,62 - 7,67 (1H), 7,68 - 7,74 (1H), 7,87 - 8,13 (2H), 8,28 - 8,44 (1H), 8,84 (1H), 13,20 (1H).

Ví dụ 164

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-2-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

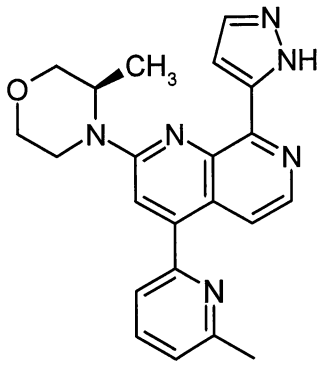


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 52 mg (0,38 mmol) axit (6-metylpyridin-2-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử

dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 113 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-2-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 5,4 ml metanol và 0,24 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 4 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

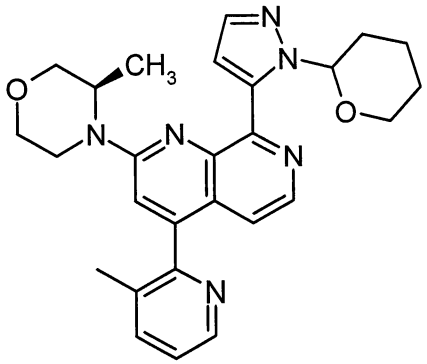
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,30 (3H), 2,57 - 2,63 (3H), 3,53 - 3,64 (1H), 3,73 (1H), 3,80 - 3,89 (1H), 4,06 (1H), 4,22 (1H), 4,66 (1H), 7,44 (2H), 7,55 (1H), 7,58 - 7,68 (2H), 7,72 (1H), 7,93 (1H), 8,33 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 165

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metylpyridin-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

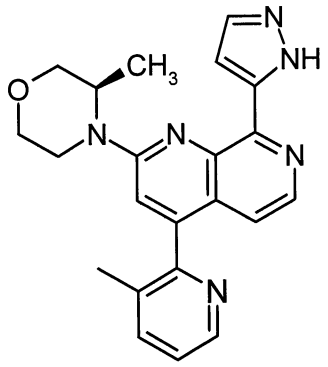
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metylpyridin-2-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 52 mg (0,38 mmol) axit (3-metylpyridin-2-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, Pd(dppf)Cl_2) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metylpyridin-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 113 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metylpyridin-2-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 4,3 ml metanol và 0,19 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch

nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 4 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

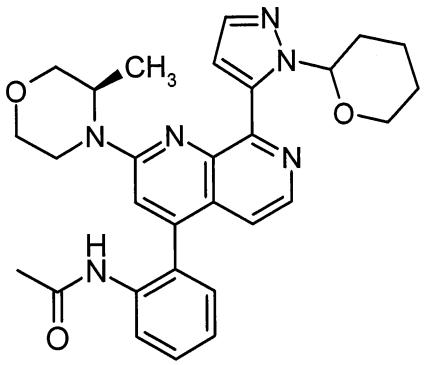
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 4,61 (1H), 6,96 (1H), 7,38 - 7,57 (3H), 7,65 (1H), 7,89 (1H), 8,27 (1H), 8,59 (1H), 13,43 (1H).

Ví dụ 166

N-(2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)axetamit

Bước a:

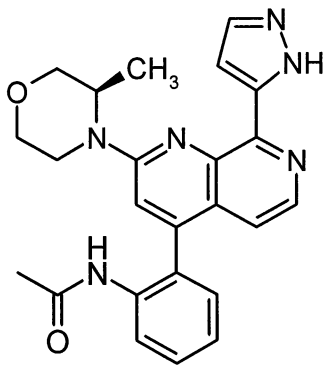
N-(2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)axetamit



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 68 mg (0,38 mmol) axit (2-axetamidophenyl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 7 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-(2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)axetamit



Dung dịch chứa 164 mg N-(2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)axetamit thô từ bước a trong 1,5 ml metanol và 0,37 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 11 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

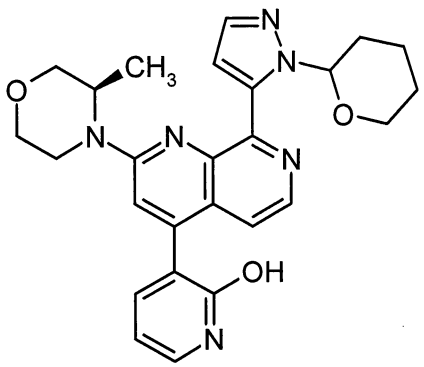
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,32 (3H), 1,71 (3H), 3,50 - 3,64 (1H), 3,64 - 3,78 (1H), 3,78 - 3,92 (1H), 4,07 (1H), 4,23 (1H), 4,59 (1H), 7,02 (1H), 7,20 - 7,47 (4H), 7,47 - 7,60 (1H), 7,65 (1H), 7,74 (1H), 8,24 (1H), 9,16 (1H), 12,82 (1H).

Ví dụ 167

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-ol

Bước a:

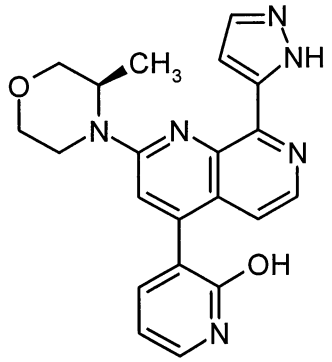
3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-ol



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,38 mmol) axit (2-hydroxypyridin-3-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-ol



Dung dịch chứa 96 mg 3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-ol thô từ bước a trong 5,1 ml metanol và 0,20 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được

chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 2 mg (0,005 mmol) sản phẩm mong muốn.

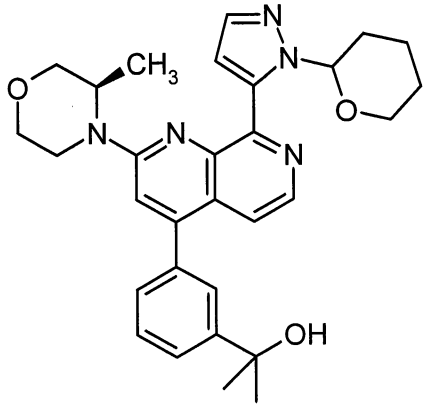
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50 - 7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Ví dụ 168

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)propan-2-ol

Bước a:

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)propan-2-ol

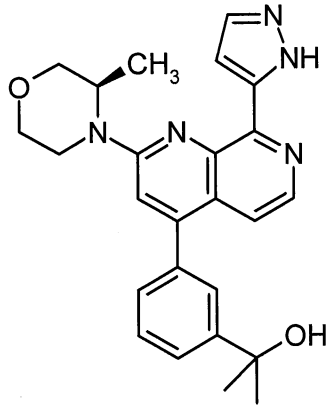


Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 53 mg (0,38 mmol) axit (2-hydroxypyridin-3-yl)boronic, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 247 mg (0,76 mmol) xesi cacbonat trong 1,4 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được

sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)propan-2-ol



Dung dịch chứa 96 mg 2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)propan-2-ol thô từ bước a trong 5,1 ml metanol và 0,20 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 2 mg (0,005 mmol) sản phẩm mong muốn.

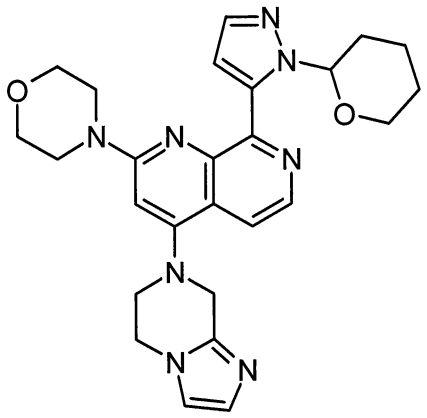
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ [ppm]= 1,30 (3H), 3,57 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,04 (1H), 4,18 (1H), 4,62 (1H), 6,39 (1H), 7,27 (1H), 7,40 (2H), 7,50 - 7,75 (3H), 8,28 (1H), 12,05 (1H), 13,39 (1H).

Ví dụ 169

4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

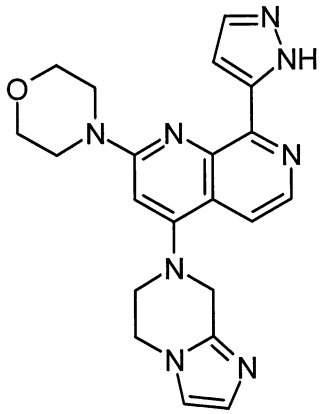
4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 122 mg (0,99 mmol) 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 90 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 200 mg 4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,9 ml metanol và 0,47 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước

natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 5 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

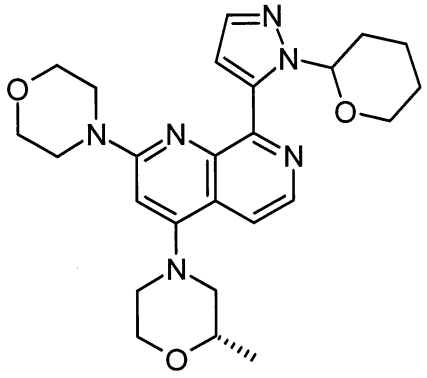
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,66 (2H), 3,72 - 3,87 (8H), 4,27 - 4,40 (2H), 4,47 (2H), 6,85 - 7,05 (2H), 7,23 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,68 (1H), 8,34 (1H), 13,37 (1H).

Ví dụ 170

4-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

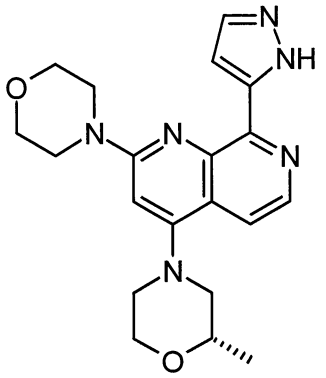
4-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 103 mg (1,02 mmol) (2S)-2-metylmorpholin trong 0,5 ml MeCN được khuấy ở 70°C qua đêm trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 146 mg 4-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 7,0 ml metanol và 0,31 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 62 mg (0,16 mmol) sản phẩm mong muốn.

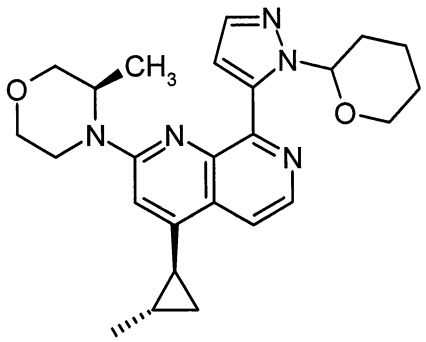
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,16 (3H), 2,57 - 2,69 (1H), 2,87 (1H), 3,32 - 3,41 (2H), 3,71 (4H), 3,77 (4H), 3,81 - 3,97 (3H), 6,81 (1H), 7,33 (1H), 7,59 (1H), 7,63 (1H), 8,31 (1H), 13,32 (1H).

Ví dụ 171

4-[(trans)-2-metylxyclopropyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

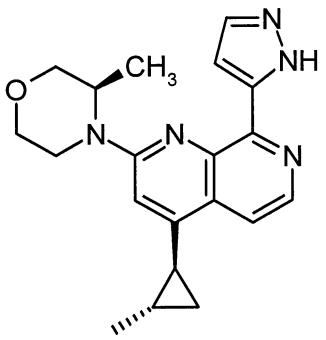
4-[(trans)-2-metylxyclopropyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 69 mg (0,38 mmol) trans-1-metyl-xyclopropyl-2-boronic este, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[(trans)-2-metylxyclopropyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 113 mg 4-[(trans)-2-metylxyclopropyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 3,0 ml metanol và 0,26 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được

làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 8mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

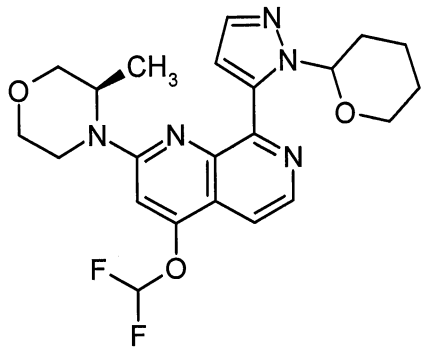
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,86 - 0,94 (1H), 1,19 - 1,28 (5H), 1,28 - 1,34 (3H), 2,14 - 2,24 (1H), 3,22 - 3,32 (1H), 3,54 (1H), 3,69 (1H), 3,81 (1H), 4,03 (1H), 4,09 - 4,24 (1H), 4,49 - 4,77 (1H), 7,00 (1H), 7,37 (1H), 7,61 (1H), 7,93 (1H), 8,41 (1H), 13,38 (1H).

Ví dụ 172

4-(diflometoxy)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

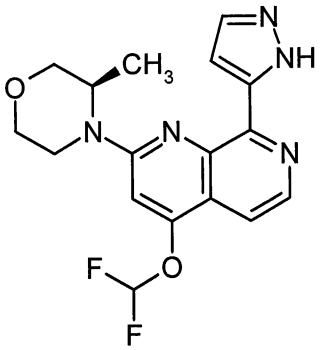
4-(diflometoxy)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 100 mg (0,25 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol, 66 mg (0,51 mmol) axit clodifloaxetic và 42 mg (0,30 mmol) kali cacbonat trong 0,9 ml DMF và 0,9 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 90 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(diflometoxy)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 71 mg 4-(diflometoxy)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 0,7 ml metanol và 0,18 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 7 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

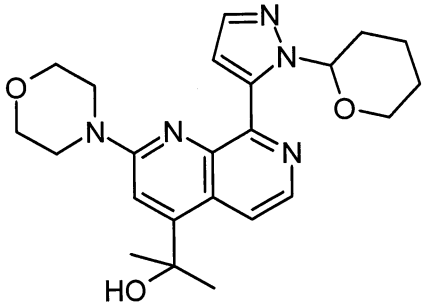
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,29 (3H), 3,56 (1H), 3,66 - 3,79 (1H), 3,84 (1H), 4,05 (1H), 4,15 (d, 1H), 4,58 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 7,62 (1H), 7,66 - 7,74 (2H), 8,40 (1H), 13,40 (1H).

Ví dụ 173

2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]propan-2-ol

Bước a:

2-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol

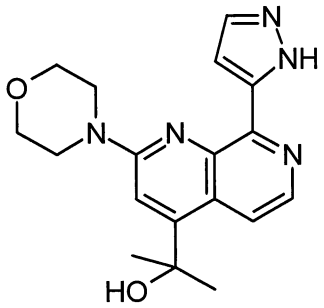


0,24 ml (0,71 mmol) dung dịch metylmagie bromua 3,0 M trong dietylete được

bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa 100 mg (0,24 mmol) metyl 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-carboxylat trong 4,0 ml THF ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút và sau đó chậu đá được loại bỏ và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]propan-2-ol



Dung dịch chứa 80 mg 2-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol thô từ bước a trong 2,0 ml metanol và 0,19 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc đến khô để thu được 34 mg (0,09 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,69 (6H), 3,73 (4H), 3,77 - 3,93 (4H), 5,60 (1H), 7,35 (1H), 7,46 (1H), 7,61 (1H), 8,28 - 8,45 (2H), 13,35 (1H).

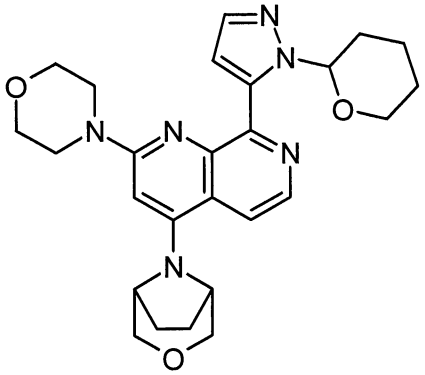
Ví dụ 174

2-(morpholin-4-yl)-4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-(morpholin-4-yl)-4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-

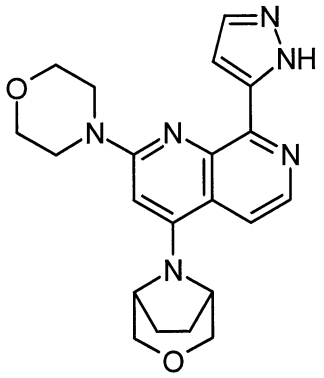
pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 153 mg (1,02 mmol) 3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua (1:1) và 0,14 ml (1,02 mmol) trietylamin trong 0,5 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 72 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 152 mg 2-(morpholin-4-yl)-4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 7,2 ml metanol và 0,32 ml axit clohydric 2N được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão

hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 12 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

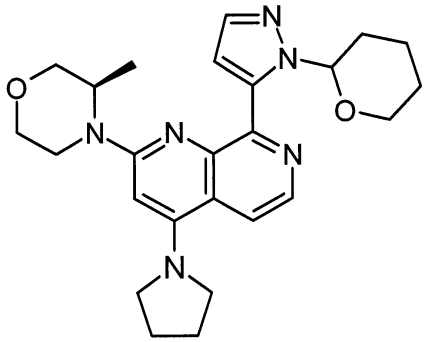
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,92 (3H), 3,58 - 3,72 (6H), 3,72 - 3,86 (4H), 3,94 (2H), 4,15 (2H), 6,70 (1H), 7,34 (1H), 7,60 (1H), 7,71 (1H), 8,31 (1H), 13,34 (1H).

Ví dụ 175

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyrolidin-1-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

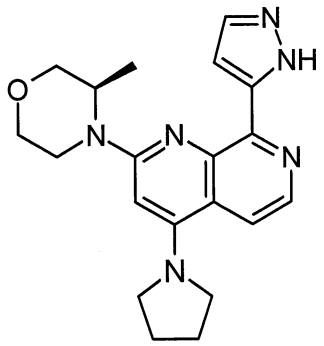
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(pyrolidin-1-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 75 mg (0,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 35 mg (0,50 mmol) pyrolidin trong 0,21 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 90 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyrolidin-1-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 10 mg 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(pyrolidin-1-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 0,5 ml metanol và 0,02 ml axit clohydric 2N được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 2 mg (0,005 mmol) sản phẩm mong muốn.

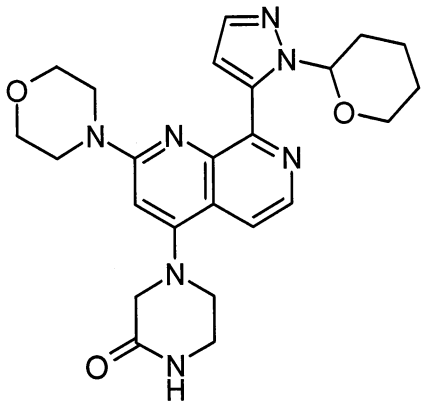
^{1}H-NMR (400MHz, CDCl3): δ [ppm] = 1,47 (3H), 2,20 (4H), 3,55 (1H), 3,66 - 3,94 (7H), 4,04 (1H), 4,16 - 4,37 (2H), 5,75 (1H), 7,12 (1H), 7,77 (1H), 7,90 (1H), 8,53 (1H).

Ví dụ 176

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperazin-2-on

Bước a:

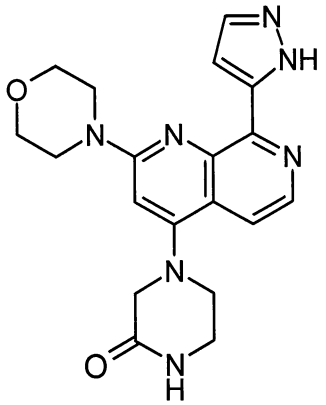
4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 99 mg (0,99 mmol) piperazin-2-on trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 3 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperazin-2-on



Dung dịch chứa 182 mg 4-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on thô từ bước a trong 1,8 ml metanol và 0,45 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 32 mg (0,08 mmol) sản phẩm mong muốn.

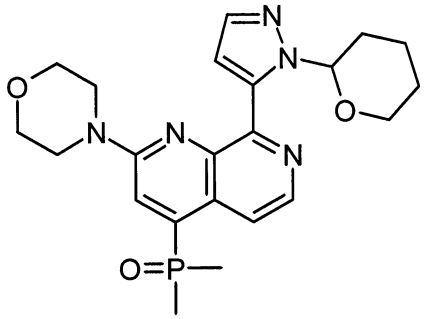
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,39 - 3,45 (2H), 3,45 - 3,55 (2H), 3,64 - 3,88 (10H), 6,84 (1H), 7,35 (1H), 7,63 (2H), 8,11 (1H), 8,32 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 177

4-(dimetylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

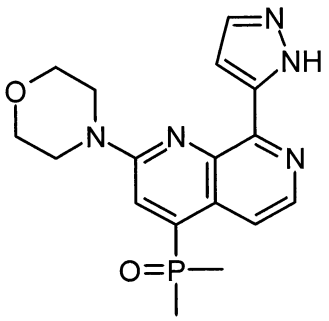
4-(dimetylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 36 mg (0,33 mmol) dimetylphosphinoxit, 34 mg (0,029 mmol tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 0,06 ml (0,44 mmol) trietylamin trong 0,9 ml axetonitril được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(dimetylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 210 mg 4-(dimetylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2,2 ml metanol và 0,55 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng

giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 21 mg (0,06 mmol) sản phẩm mong muốn.

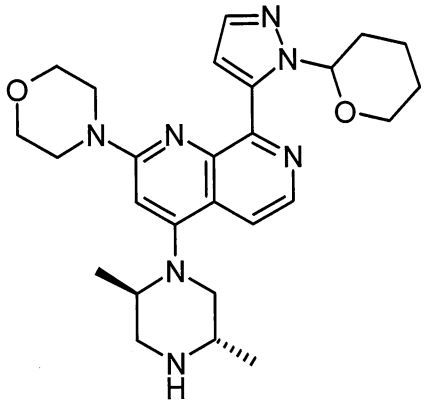
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,88 (3H), 1,92 (3H), 3,78 (8H), 7,35 (1H), 7,55 - 7,79 (2H), 8,33 - 8,51 (2H), 13,37 (1H).

Ví dụ 178

4-[(trans)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

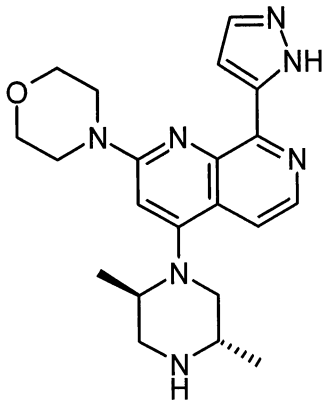
4-[(trans)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 113 mg (0,99 mmol) (trans)-2,5-dimetylpiperazin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 3 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[(trans)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 117 mg 4-[(trans)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,1 ml metanol và 0,28 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 3 mg (0,008 mmol) sản phẩm mong muốn.

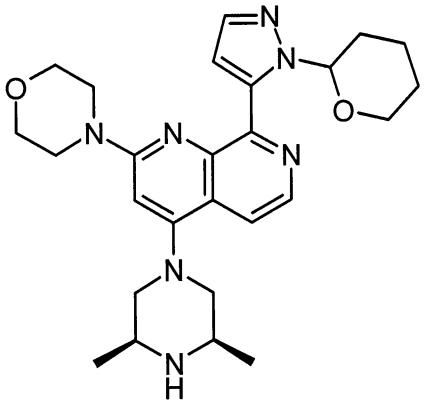
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,81 - 0,95 (3H), 0,95 - 1,06 (3H), 2,24 - 2,40 (1H), 2,63 - 2,75 (1H), 3,02 - 3,21 (4H), 3,67 - 3,77 (4H), 3,77 - 3,85 (4H), 7,12 (1H), 7,36 (1H), 7,62 (1H), 7,79 (1H), 8,24 (1H), 8,36 (1H).

Ví dụ 179

4-[(cis)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

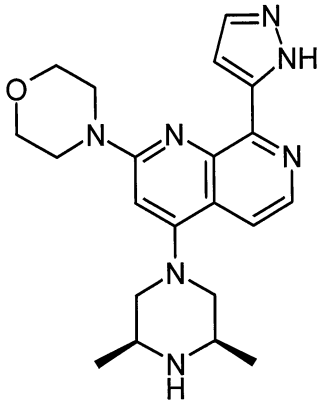
4-[(cis)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 113 mg (0,99 mmol) (cis)-2,6-dimetylpiperazin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 90 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-[(cis)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 189 mg 4-[(cis)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 1,8 ml metanol và 0,46 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng

HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 51 mg (0,13 mmol) sản phẩm mong muốn.

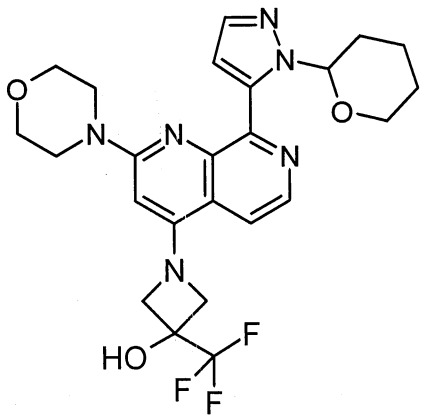
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,03 (6H), 2,30 - 2,42 (2H), 2,94 - 3,16 (2H), 3,35 (2H), 3,63 - 3,74 (4H), 3,74 - 3,87 (4H), 6,75 (1H), 7,34 (1H), 7,59 (2H), 8,28 - 8,35 (1H), 13,33 (1H).

Ví dụ 180

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

Bước a:

1-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

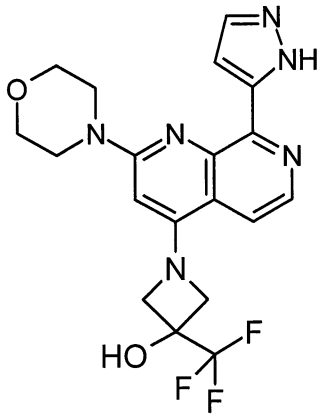


Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 182 mg (1,02 mmol) 3-(triflometyl)azetidin-3-ol hydroclorua (1:1) và 0,14 ml (1,02 mmol) trimetylamin trong 0,5 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 90 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-3-

(triflometyl)azetidin-3-ol

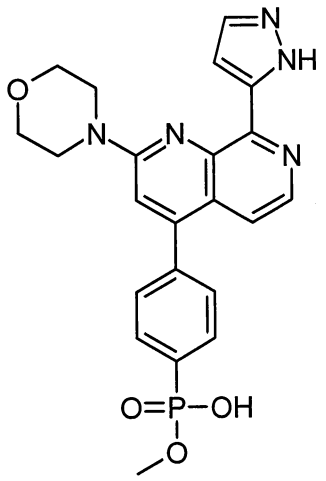


Dung dịch chứa 156 mg 1-{2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}-3-(triflometyl)azetidin-3-ol thô từ bước a trong 7,0 ml metanol và 0,31 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 6 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,53 - 3,71 (4H), 3,71 - 3,84 (4H), 4,30 (2H), 4,64 (2H), 6,23 (1H), 7,30 (1H), 7,47 (1H), 7,54 - 7,68 (2H), 8,22 (1H), 13,33 (1H).

Ví dụ 181

metyl hydrogen {4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}phosphonat



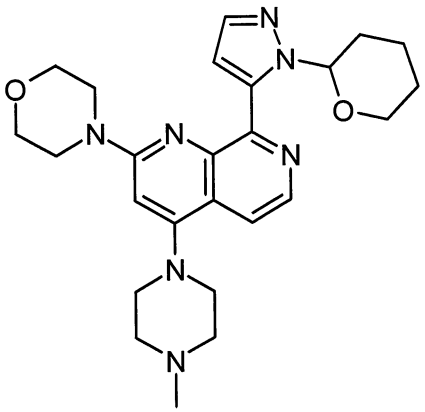
Hỗn hợp gồm 33 mg (0,07 mmol) dimetyl {4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}phosphonat và 0,14 ml (0,28 mmol) dung dịch nước natri hydroxit 2N trong 0,14 ml MeOH được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và hỗn hợp được chiết bằng THF (3x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 1 mg (0,002 mmol) sản phẩm mong muốn.
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,56-3,63 (8H), 3,80 (3H), 7,40 (1H), 7,41 (1H), 7,52 (1H), 7,65 (1H), 7,69 (2H), 7,89 (3H), 8,33 (1H)

Ví dụ 182

4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

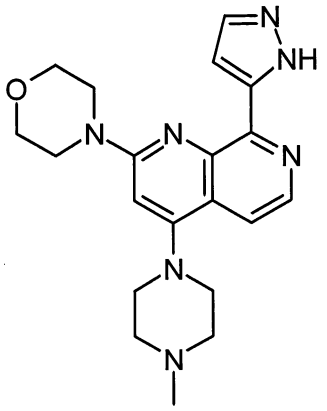
4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat và 100 mg (0,99 mmol) 1-metylpiperazin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 90 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl]-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 204 mg 2-(morpholin-4-yl)-4-[(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2,0 ml metanol và 0,51 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 7 mg (0,02 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62 - 3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

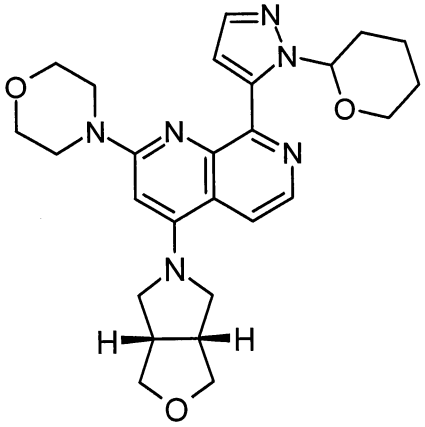
Ví dụ 183

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-

c]pyrol-5(3H)-yl]-1,7-naphtyridin

Bước a:

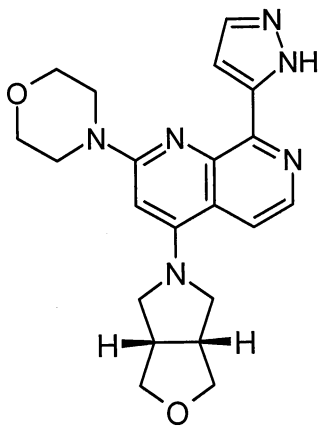
2-(morpholin-4-yl)-4-[(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 153 mg (1,00 mmol) (3aR,6aS)-hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol hydroclorua và 0,14 ml (1,00 mol) trietylamin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 3 giờ trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 176 mg 2-(morpholin-4-yl)-4-[(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-

furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 8,2 ml metanol và 0,37 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 13 mg (0,03 mmol) sản phẩm mong muốn.

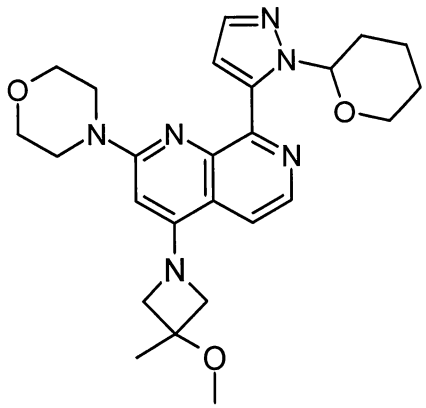
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,30 (3H), 2,61 (4H), 3,18 (4H), 3,62 - 3,75 (4H), 3,78 (4H), 6,81 (1H), 7,35 (1H), 7,53 - 7,69 (2H), 8,32 (1H), 13,35 (1H).

Ví dụ 184

4-(3-metoxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

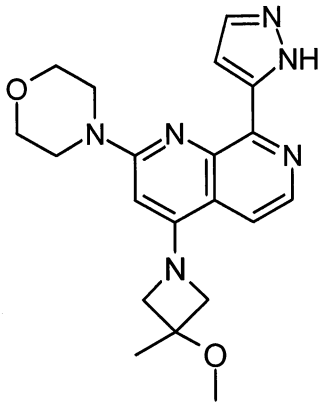
4-(3-metoxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 137 mg (0,99 mmol) 3-metoxy-3-metylazetidin hydroclorua và 0,28 ml (1,99 mmol) trimetylamin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C trong 90 phút trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

4-(3-metoxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 225 mg 4-(3-metoxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 2,3 ml metanol và 0,56 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 3 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

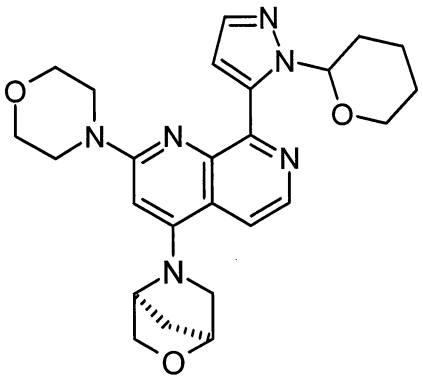
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,52 (3H), 3,25 (3H), 3,59 - 3,71 (4H), 3,71 - 3,85 (4H), 4,17 (2H), 4,27 (2H), 6,11 (1H), 7,31 (1H), 7,59 (1H), 7,65 (1H), 8,22 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 185

2-(morpholin-4-yl)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

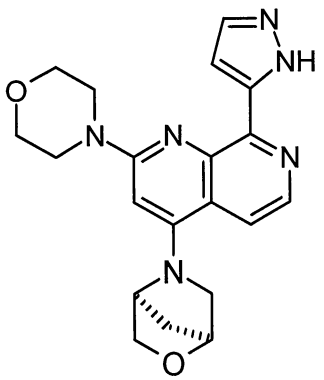
2-(morpholin-4-yl)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 150 mg (0,29 mmol) 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 139 mg (1,00 mmol) (1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan hydroclorua và 0,14 ml (1,02 mmol) trimetylamin trong 0,4 ml MeCN được khuấy ở 70°C qua đêm trong môi trường khí argon. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-(morpholin-4-yl)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Dung dịch chứa 172 mg 2-(morpholin-4-yl)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin thô từ bước a trong 8,3 ml metanol và 0,37 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết

hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 39 mg (0,10 mmol) sản phẩm mong muốn.

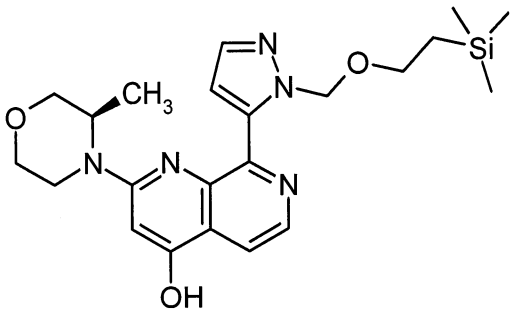
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,91 (1H), 2,03 (1H), 3,38 (1H), 3,56 - 3,72 (4H), 3,72 - 3,86 (5H), 3,89 - 4,14 (2H), 4,64 (1H), 4,78 (1H), 6,44 (1H), 7,29 (1H), 7,58 (1H), 7,70 (1H), 8,20 (1H), 13,32 (1H).

Ví dụ 186

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-ol



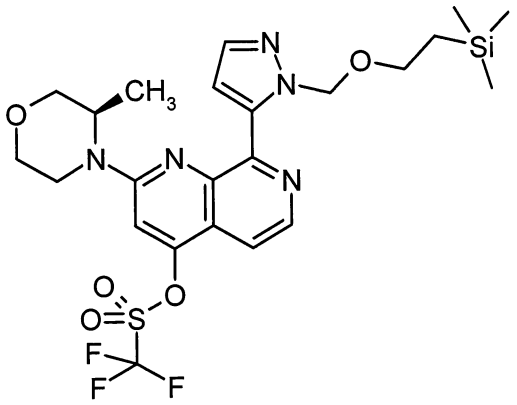
Huyền phù chứa 2310 mg (8,3 mmol) 8-clo-2-(3-metylmorpholin-4-yl)-1,7-naphtyridin-4-ol, 3000 mg (12,4 mmol) axit (1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)boronic, 1348 mg (1,7 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 4251 mg (13,0 mmol) xesi cacbonat trong 69 ml dioxan được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng etyl axetat (3x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex đến 100% EtOAc) để thu được 1710 mg (3,9 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,35 - -0,27 (9H), 0,47 - 0,61 (2H),

1,18 (3H), 3,06 - 3,29 (3H), 3,46 (1H), 3,63 (1H), 3,74 (1H), 3,95 (2H), 4,32 (1H), 5,81 (1H), 5,88 (1H), 6,59 (1H), 6,98 (1H), 7,63 (1H), 7,78 (1H), 8,32 (1H), 11,49 (1H).

Bước b:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat

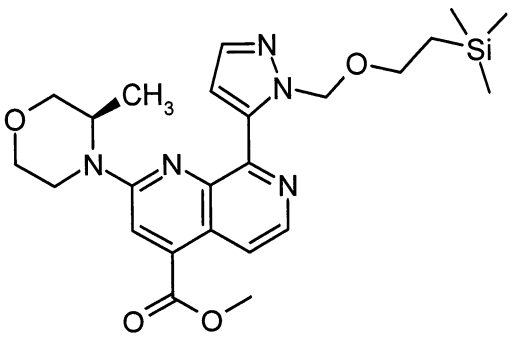


Hỗn hợp gồm 1710 mg (3,9 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-ol, 1549 mg (4,3 mmol) 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-[(triflometyl)sulfonyl]metansulfonamit và 1,35 ml (7,7 mmol) N,N-diisopropyetylamin trong 22 ml DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex đến hexan / EtOAc 50%) để thu được 1870 mg (3,3 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,37 (9H), 0,43 - 0,64 (2H), 1,23 (3H), 3,13 - 3,30 (3H), 3,49 (1H), 3,64 (1H), 3,79 (1H), 3,96 - 4,03 (1H), 4,14 (1H), 4,48 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 7,05 (1H), 7,64 (1H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,54 (1H).

Bước c:

metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-carboxylat

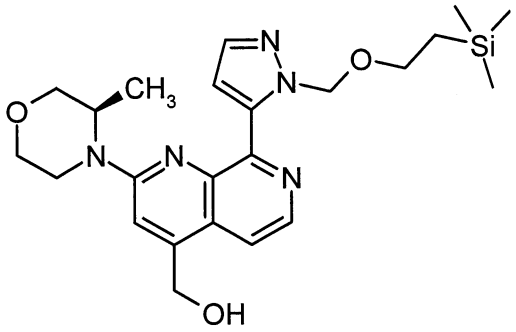


Trong nồi hấp, hỗn hợp gồm 1800 mg (3,14 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 133 mg (0,31 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 70 mg (0,31 mmol) paladi(II) axetat và 0,9 ml trietylamin (6,3 mmol) trong 22 ml DMF và 12 ml metanol được sục bằng cacbon monoxit ở nhiệt độ trong phòng. Nồi hấp được tạo áp bằng cacbonmonoxit đến 13,7 bar và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nồi hấp được khử áp và sau đó được tạo áp bằng cacbon monoxit đến 16,1 bar. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 24 giờ. Nồi hấp được khử áp và sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex đến 100% EtOAc) để thu được 720 mg (1,49 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,48 - -0,30 (9H), 0,42 - 0,61 (2H), 1,22 (3H), 3,20 (3H), 3,48 (1H), 3,54 - 3,68 (1H), 3,75 (1H), 3,88 - 4,05 (4H), 4,10 (1H), 4,50 (1H), 5,78 (1H), 5,85 (1H), 6,96 (1H), 7,66 (1H), 7,87 (1H), 8,19 (1H), 8,46 (1H).

Bước d:

{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol



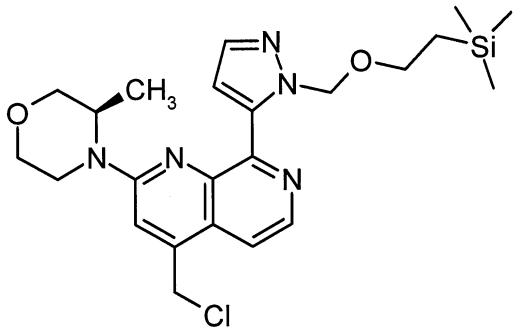
3,0 ml (3,00 mmol) dung dịch DIBAL 1M trong toluen được bổ sung vào dung dịch chứa 720 mg (1,49 mmol) metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-carboxylat trong 17 ml THF khan ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp ở 70 °C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được pha loãng bằng 25 ml dung dịch amoni clorua bão hòa và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman. Pha hữu cơ được cô đặc và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex đến 100% EtOAc) để thu được 405 mg (0,89 mmol) sản phẩm mong muốn.

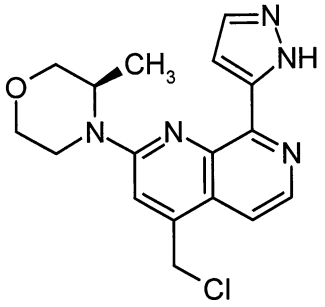
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,37 - -0,25 (9H), 0,39 - 0,62 (2H), 1,13 - 1,31 (3H), 3,12 - 3,28 (3H), 3,48 (1H), 3,63 (1H), 3,77 (1H), 3,98 (1H), 4,11 (1H), 4,47 (1H), 4,93 (2H), 5,65 (1H), 5,80 (1H), 5,86 (1H), 6,96 (1H), 7,45 (1H), 7,64 (1H), 7,72 (1H), 8,38 (1H).

Bước e:

4-(clometyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin và

4-(clometyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



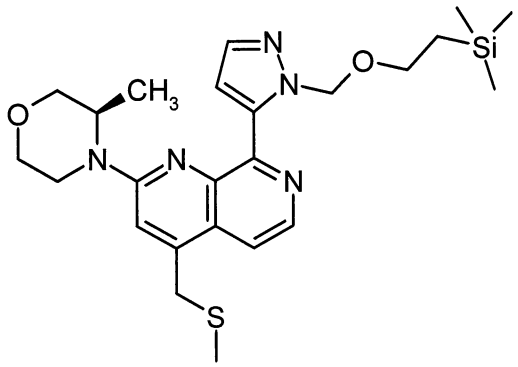


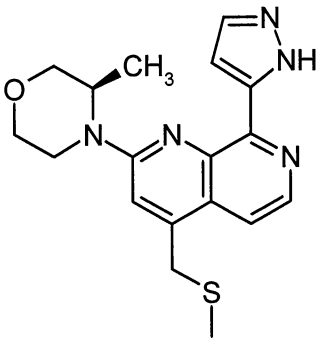
0,05 ml (0,66 mmol) thiony clorua được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa

{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}metanol trong 33 ml DMF khan ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở 5 °C trong 1 giờ. Toluen được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc để thu được hỗn hợp thô gồm 4-(clometyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin và 4-(clometyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin.

Bước f:

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin và 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin





0,56 ml (1,71 mmol) dung dịch nước natri metanthiolat (21%) được bổ sung vào 184 mg hỗn hợp thô gồm 4-(clometyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin và 4-(clometyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin từ bước e trong 4,3 ml axeton ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 150 phút trước khi nó được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri clorua. Pha hữu cơ được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 33 mg (0,07 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin và 32 mg (0,09 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin.

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin:

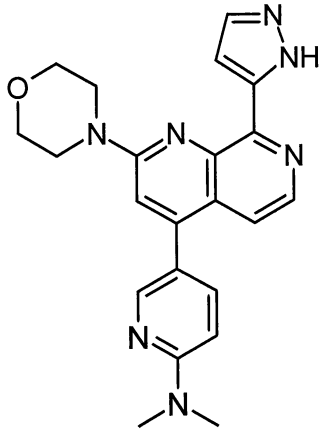
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= -0,14 - 0,02 (9H), 0,86 (2H), 1,24 (3H), 2,02 (3H), 3,26 (1H), 3,53 (1H), 3,60 (2H), 3,64 - 3,73 (1H), 3,77 (1H), 3,91 - 4,05 (1H), 4,10 (2H), 4,18 (1H), 4,53 (1H), 5,50 (2H), 7,17 (1H), 7,39 (1H), 7,81 (1H), 7,95 (1H), 8,35 (1H).

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin:

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,20 - 1,36 (3H), 2,02 (3H), 3,32 (1H), 3,52 - 3,67 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 3,96 - 4,23 (4H), 4,55 (1H), 7,38 (1H), 7,47 (1H), 7,62 (1H), 7,83 (1H), 8,37 (1H), 13,38 (1H).

Ví dụ 187

N,N-dimetyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-amin

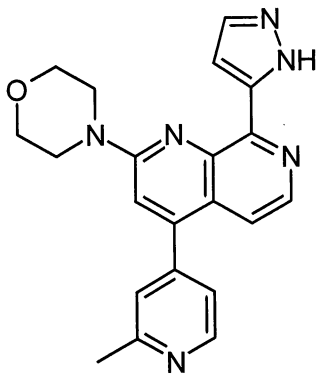


Hợp chất nêu ở ví dụ 187 được điều chế bằng cách sử dụng Automated Medicinal Chemistry (xem các ví dụ 346-437). Tuy nhiên, độ tinh khiết ban đầu không đủ để thử nghiệm và vì vậy mẫu cần phải được tinh chế bằng HPLC điều chế thứ hai (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 1 mg (0,002 mmol) sản phẩm mong muốn.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,13 (6H), 3,80 (8H), 6,83 (1H), 7,31 - 7,49 (2H), 7,53 (1H), 7,64 (1H), 7,77 (1H), 8,18 - 8,39 (2H), 13,42 (1H).

Ví dụ 188

4-(2-metylpyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Hợp chất nêu ở ví dụ 187 được điều chế bằng cách sử dụng Automated Medicinal Chemistry (xem các ví dụ 346-437). Tuy nhiên, độ tinh khiết ban đầu không đủ để thử nghiệm và vì vậy mẫu cần phải được tinh chế bằng HPLC điều chế thứ hai (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 0,7 mg (0,002 mmol) sản phẩm mong muốn.

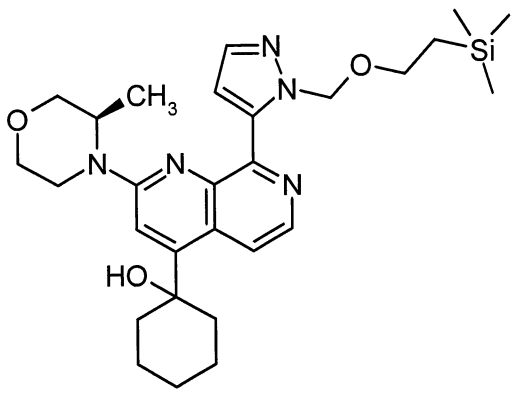
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2,60 (3H), 3,80 (8H), 7,40 (2H), 7,43 (1H), 7,48 (1H), 7,54 (1H), 7,65 (1H), 8,34 (1H), 8,64 (1H), 13,44 (1H).

Ví dụ 189

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}xyclohexanol

Bước a:

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}xyclohexanol

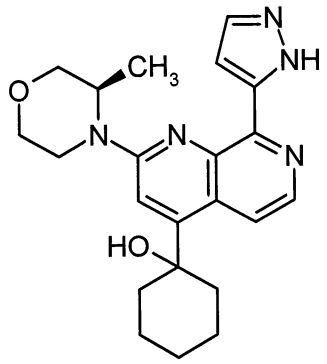


0,23 ml (0,12 mmol) dung dịch pentametylenbis(magie bromua) 0,5M trong THF được bổ sung vào dung dịch chứa 56 mg (0,12 mmol) metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin-4-carboxylat trong 3,0 ml THF ở 0°C trong môi trường khí argon. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút và sau đó khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tiếp 0,12 ml (0,06 mmol) dung dịch pentametylenbis(magie bromua) 0,5M trong THF vào và hỗn hợp được khuấy trong 150 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước amoni clorua và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient từ 100% Hex hexan / EtOAc 50%) để thu được 26 mg (0,05 mmol) sản phẩm mong muốn.

Bước b:

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}xyclohexanol



0,04 ml (0,08 mmol) dung dịch nước hydroclorua 2N được bổ sung vào dung dịch chứa 20 mg (0,038 mmol) 1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}xyclohexanol từ bước a trong 0,4 ml dioxan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua và được chiết bằng etyl axetat (2x) và DCM (1x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện bazơ) để thu được 4 mg (0,01 mmol) sản phẩm mong muốn.

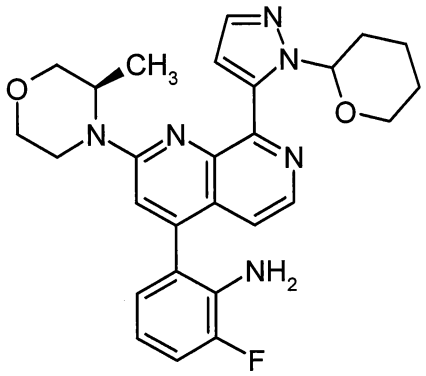
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,25 (3H), 1,41 - 1,57 (2H), 1,57 - 1,68 (1H), 1,70 - 1,84 (1H), 1,96 - 2,11 (2H), 3,31 (1H), 3,56 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,12 (1H), 4,53 (1H), 4,89 - 5,01 (2H), 5,09 - 5,29 (1H), 5,61 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,49 (1H), 7,60 (1H), 7,77 (1H), 8,34 (1H), 13,36 (1H).

Ví dụ 190

5-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin

Bước a:

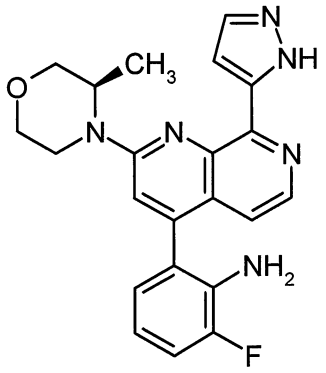
2-flo-6-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Huyền phù chứa 100 mg (0,19 mmol) 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat, 90 mg (0,38 mmol) 2-flo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin, 15 mg (0,019 mmol) phức hợp gồm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1, $Pd(dppf)Cl_2$) và 65 mg (0,47 mmol) kali cacbonat trong 2,0 ml axetonitril và 1,0 ml nước được loại khí bằng argon. Trong môi trường argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và sau đó được cô đặc để thu được sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

2-flo-6-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin



Dung dịch chứa 156 mg 2-flo-6-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin thô từ bước a trong 5,8 ml metanol và 0,30 ml axit clohydric 2N được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2x). Pha hữu cơ kết hợp được lọc bằng cách sử dụng giấy lọc Whatman và được cô đặc đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế (Tinh chế tự động: điều kiện axit) để thu được 2 mg (0,005 mmol) sản phẩm mong muốn.

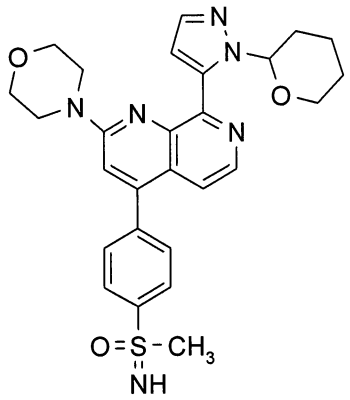
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1,22 - 1,40 (3H), 3,51 - 3,64 (1H), 3,71 (1H), 3,82 (1H), 4,05 (1H), 4,21 (1H), 4,54 - 4,70 (1H), 4,89 (2H), 6,62 - 6,76 (1H), 6,90 (1H), 6,97 - 7,26 (2H), 7,39 (1H), 7,44 (1H), 7,55 - 7,74 (1H), 8,28 (1H), 13,42 (1H).

Ví dụ 191

(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)xyanamit

Bước a:

4-[4-(metylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-{1-[(2)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin

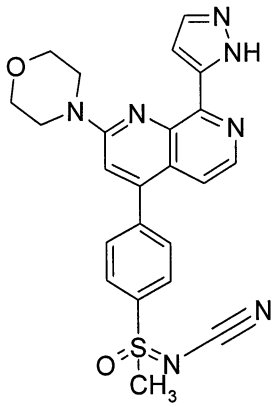


4-[(2-(Morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-*N*-etoxycacbonyl-*S*-metylsulphoximit (1,00 g, 1,52 mmol) được hòa tan trong dung dịch NaOMe (dung dịch 30% trong MeOH, 25 mL). Phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được pha loãng bằng DCM và H_2O. Pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (phễu lọc silic) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,40 - 1,66 (m, 3H), 1,99 (br. s., 2H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,35 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,06 - 6,12 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,38 (d, 1H).

Bước b:

(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)xyanamit



4-[4-(metylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-{1-[(2)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin (200 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL). DMAP (51 mg, 0,42 mmol) và BrCN (82 mg, 0,77 mmol, dung dịch 3M) được bổ sung lần lượt vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được pha loãng bằng MeOH. Huyền phù được lọc, được rửa bằng MeOH và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Tiếp theo, chất rắn thô (74 mg) được hòa tan trong DCM (2 mL) và HCl 3M (1,5 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch bicacbonat bão hòa và chất rắn được lọc và được làm khô. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này mà không cần tinh chế thêm (60 mg).

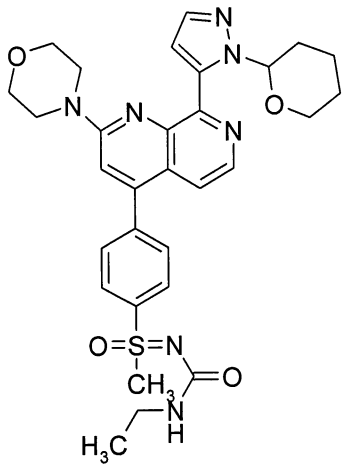
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,76 - 3,85 (m, 11H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H).

Ví dụ 192

1-etyl-3-(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)ure

Bước a:

(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)xyanamit

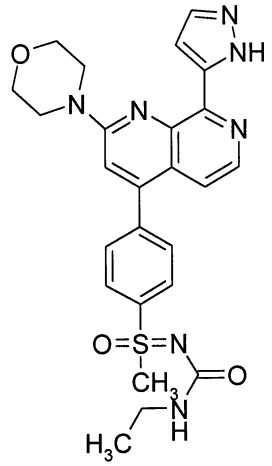


4-[4-(metylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-{1-[(2)-tetrahydro-2H-

pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin (100 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong DCM (6 mL). Trietylamin (39 mg, 0,39 mmol) và etyl isoxyanat (27 mg, 0, 39 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 16h ở nhiệt độ trong phòng và trietylamin (195 mg, 3,89 mmol) và etyl isoxyanat (135 mg, 1,95 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 16h ở nhiệt độ trong phòng và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được hòa tan trong DMF (6 mL) và trietylamin (195 mg, 3,89 mmol) và etyl isoxyanat (135 mg, 1,95 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 48h ở 60°C. Phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (100% hexan đến 100% AcOEt to 20% MeOH). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 78% (93 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,99 (t, 3H), 1,40 - 1,66 (m, 3H), 1,99 (s, 2H), 2,34 - 2,45 (m, 1H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,72 (s, 9H), 6,09 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,39 (d, 1H).

Bước b:

1-etyl-3-(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)ure

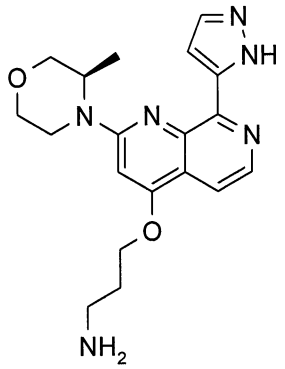


(Metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)xyanamit (93 mg, 46 mmol) được hòa tan trong DCM (3 mL) và HCl 3M (2 mL) được bổ sung. Phản ứng được khuấy 16h ở nhiệt độ trong

phòng và sau đó ngừng phản ứng bằng NaHCO3 bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM và pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (100% hexan đến 100% AcOEt to 20% MeOH) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 85% (68 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,99 (t, 3H), 2,90 - 3,03 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (br. s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,65 (br. s, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 13,37 - 13,47 (m, 1H).

Ví dụ 193

3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propan-1-amin



Tert-butyl [3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]carbamat (80 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (0,22 mL, 2,9 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy 2h ở nhiệt độ trong phòng và được ngừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM và pha hữu cơ được làm khô (phễu lọc silic) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm.

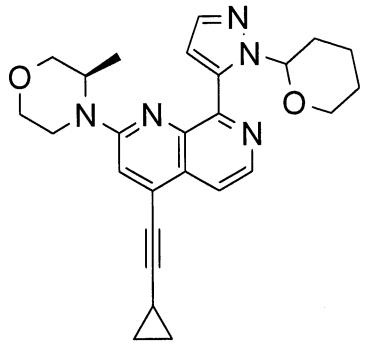
Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hệ ACN/H_2O/axit formic). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 18% (10 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,11 (quin, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,30 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,30 - 8,41 (m, 2H).

Ví dụ 194

4-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a:

4-(xyclopropyletynyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin

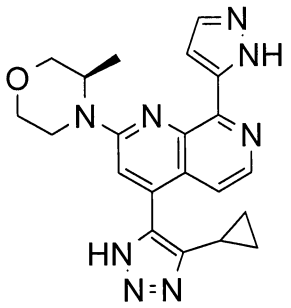


2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (150 mg, 284 µmol), đồng(I) iodua (5,53 mg, độ tinh khiết 98 %, 28,4 µmol) và trietylamin (790 µl, 5,7 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng Argon. Etynylxyclopropan (74 µl, độ tinh khiết 98 %, 850 µmol) và : Bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua (8,15 mg, độ tinh khiết 98 %, 11,4 µmol) được bổ sung lần lượt và phản ứng được khuấy trong 16h ở 45°C. Tiếp theo, phản ứng được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DCM và nước và pha nước được chiết 3x bằng DCM. Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (phễu lọc silic) và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột (hỗn hợp Hex/EtOAc) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 87% (110 mg).

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,90 - 0,98 (m, 2H), 1,01 - 1,08 (m, 2H), 1,15 - 1,22 (m, 3H), 1,39 - 1,50 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 1H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,31 - 2,39 (m, 1H), 3,11 - 3,30 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 3,65 - 3,77 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 1H), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 6,07 (ddd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

Bước b:

4-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



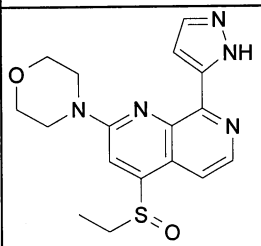
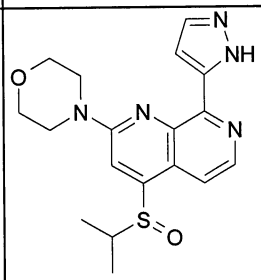
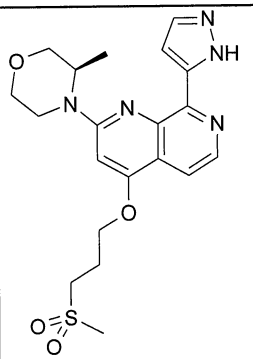
4-(xyclopropyletynyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin (70,0 mg, 158 µmol) được hòa tan trong tert. Butanol (1,8 mL) và nước (1,8 mL). Natri azit (10,3 mg, 158 µmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Đồng(II) sulphat hydrat (19,7 mg, 78,9 µmol) và (+)-natri L-ascorbat (15,6 mg, 78,9 µmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16h ở 100°C.

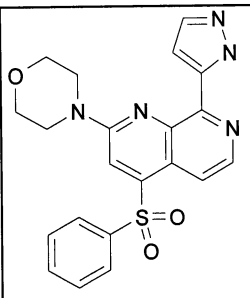
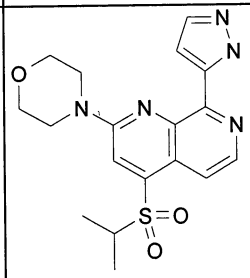
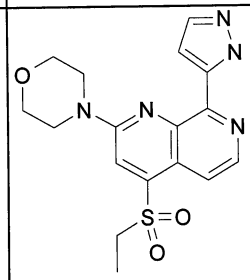
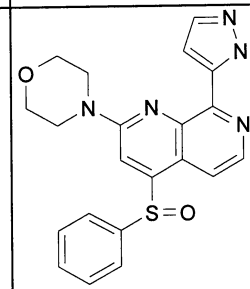
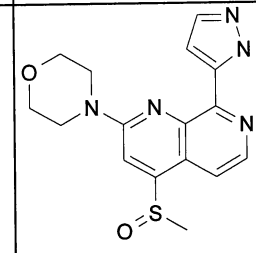
Tiếp theo, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng DCM và rửa bằng H2O. Pha hữu cơ được làm khô và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp H_2O/CAN/axit formic). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 1% (1 mg).

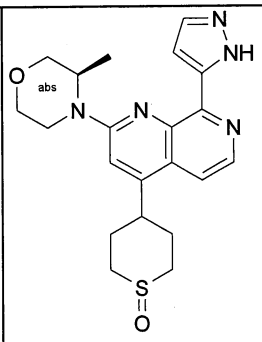
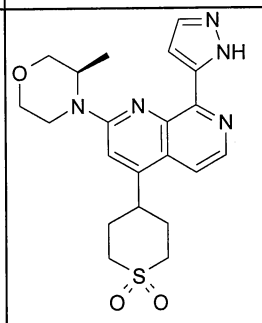
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,82 - 0,89 (m, 2H), 0,94 - 1,00 (m, 2H), 1,22 - 1,29 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H).

Các hợp chất trong bảng 1 sau đây được điều chế theo sơ đồ 3 và theo cách tương tự như nêu trong ví dụ 54.

Bảng 1

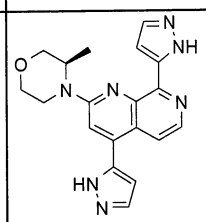
Ví dụ	Công thức cấu tạo	NMR Tên
195		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,12 (t, 3H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,81 (s, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-etylsulfinyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
196		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 3,18 - 3,27 (m, 1H), 3,81 (d, 8H), 7,41 (s, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 13,45 (s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-4-[propan-2-ylsulfinyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
197		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

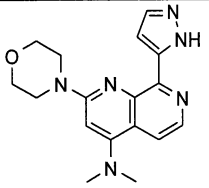
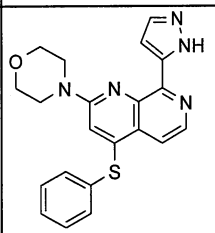
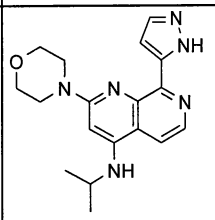
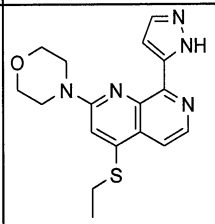
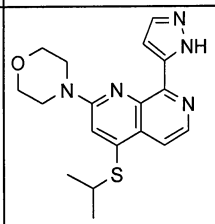
198		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,83 (s, 8H), 7,35 (br. s., 1H), 7,54 (t, 3H), 7,62 (br. s., 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-4-(phenylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
199		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 6H), 3,69 (spt, 1H), 3,80 (br. s., 8H), 7,37 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 13,46 (br. s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-ylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
200		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,19 (t, 3H), 3,56 (q, 2H), 3,80 (s, 8H), 7,37 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(etylsulfonyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
201		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,83 (s, 8H), 7,30 (br. s, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 3H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-4-(phenylsulfinyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
202		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,93 (s, 3H), 3,80 (s, 8H), 7,39 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(metylsulfinyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

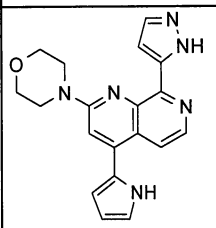
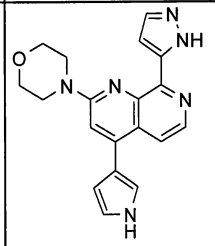
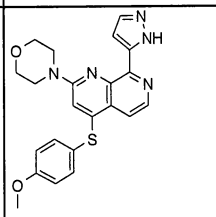
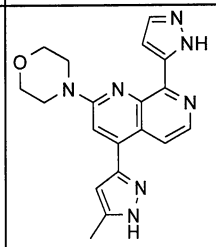
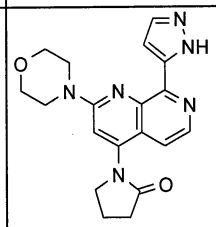
203		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,20 - 1,32 (m, 3H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,83 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 3,17 - 3,30 (m, 1H), 3,29 - 3,38 (m, 2H), 3,44 - 3,62 (m, 2H), 3,64 - 3,75 (m, 2H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 4,56 - 4,70 (m, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,58 - 7,88 (m, 2H), 8,31 - 8,41 (m, 1H), 13,37 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
204		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,20 - 1,31 (m, 3H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 2,25 - 2,40 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 3,26 - 3,37 (m, 2H), 3,43 - 3,60 (m, 3H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,77 - 3,85 (m, 1H), 3,96 - 4,08 (m, 2H), 4,14 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,71 (m, 1H), 5,79 (t, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,58 - 7,91 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 13,32 - 13,43 (m, 1H). 4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

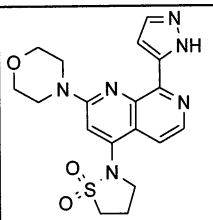
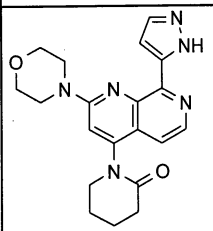
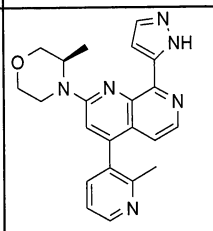
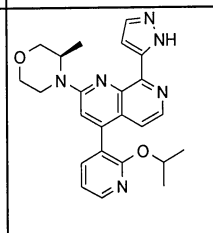
Các hợp chất trong bảng 2 dưới đây được điều chế theo sơ đồ 4 và theo cách tương tự như nêu trong ví dụ 63, 70, 85 và 107.

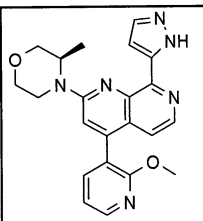
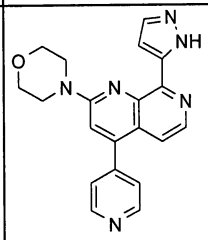
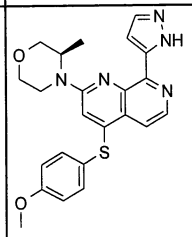
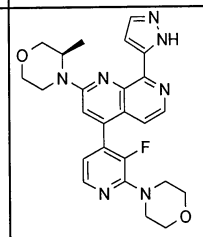
Bảng 2.

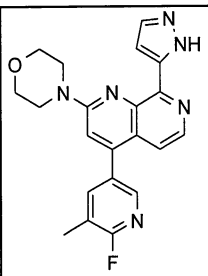
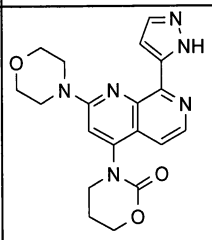
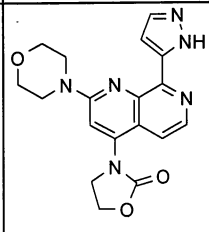
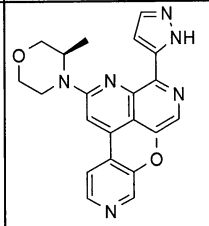
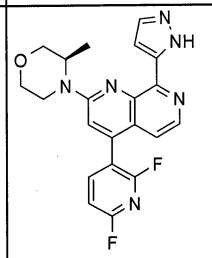
Ví dụ	Công thức cấu tạo	NMR Tên
205		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,62 - 4,71 (m, 1H), 7,00 (br. s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,99 (br. s, 1H), 8,38 (d,

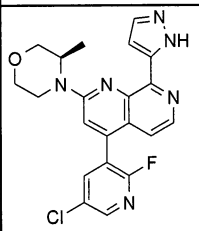
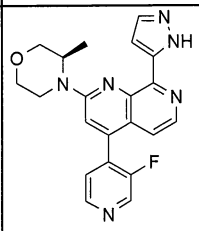
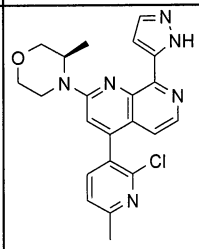
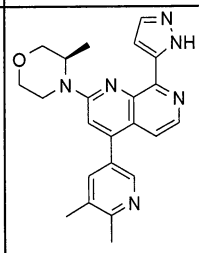
		1H), 8,49 - 8,57 (m, 1H), 12,95 - 13,63 (m, 2H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4,8-di(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
206		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,97 (s, 6H), 3,70 (t, 4H), 3,78 (t, 4H), 6,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,07 - 13,60 (m, 1H). N,N-dimetyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin
207		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,50 - 3,59 (m, 4H), 3,69 - 3,77 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-4-(phenylsulfanyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
208		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 6H), 3,59 - 3,67 (m, 4H), 3,73 - 3,82 (m, 4H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-(morpholin-4-yl)-N-(propan-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin
209		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,38 (t, 3H), 3,27 (q, 2H), 3,74-3,8 (m, 8H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,37 (br. s., 1H). 4-(etylsulfanyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
210		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,40 (d, 6H), 3,74-3,80 (m, 8H), 4,02 (spt, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,62 (br. s, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-ylsulfanyl)-8-(1H-

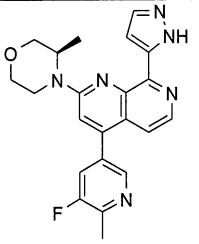
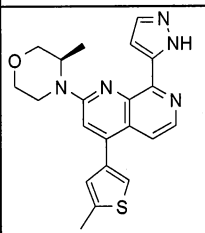
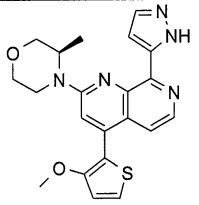
		pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
211		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,73 - 3,86 (m, 8H), 6,29 - 6,36 (m, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,66 (br. s, 1H), 13,36 (br. s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrol-2-yl)-1,7-naphtyridin
212		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,71 - 3,87 (m, 8H), 6,53 - 6,58 (m, 1H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,62 (br. s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 11,37 (br. s, 1H), 13,37 (br. s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrol-3-yl)-1,7-naphtyridin
213		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,49 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,36 (br. s, 1H), 7,56 - 7,65 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 13,39 (br. s, 1H). 4-[(4-metoxyphenyl)sulfanyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
214		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,35 (s, 3H), 3,79 (d, 8H), 6,74 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,63 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 13,06 (br. s., 1H), 13,37 (br. s, 1H). 4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
215		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,25 (q, 2H), 2,55 (d, 2H), 3,77 (dd, 8H), 3,92 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,39 (s, 1H). 1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

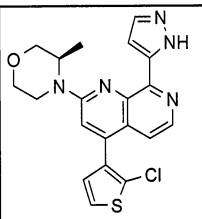
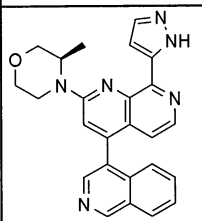
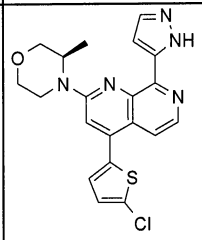
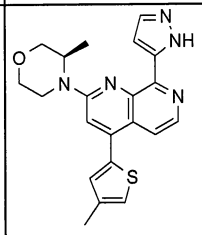
		naphtyridin-4-yl]pyrolidin-2-on
216		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,54 - 2,58 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,71 - 3,86 (m, 8H), 4,00 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,34 (br. s, 1H). 4-(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
217		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,86 - 2,05 (m, 4H), 2,36 - 2,65 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,71 - 3,84 (m, 9H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,34 - 13,42 (m, 1H). 1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-2-on
218		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (t, 3H), 2,25 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,57 - 4,67 (m, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
219		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,13 (dd, 6H), 1,26 - 1,34 (m, 3H), 3,33 - 3,39 (m, 1H), 3,57 (dt, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (br. d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 5,34 (spt, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

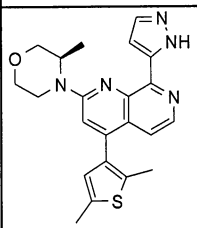
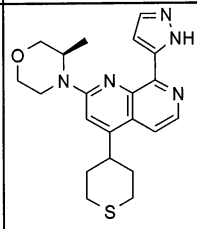
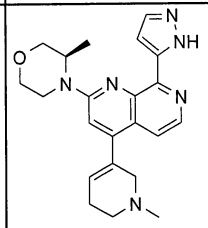
220		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 (dt, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 4,03 (d, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,58 - 4,66 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (br. s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 13,39 (s, 1H). 4-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
221		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,79 (s, 8H), 7,34 - 7,45 (m, 2H), 7,52 - 7,68 (m, 4H), 8,34 (d, 1H), 8,79 (dd, 2H), 13,42 (s, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin
222		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,13 (d, 3H), 3,13 - 3,25 (m, 1H), 3,43 - 3,53 (m, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 4H), 3,95 - 4,01 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 4-[(4-metoxyphenyl)sulfanyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
223		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 4H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 5H), 3,79 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,52 - 7,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 4-[3-flo-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

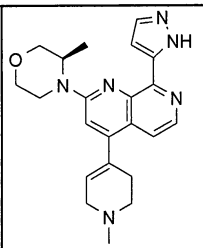
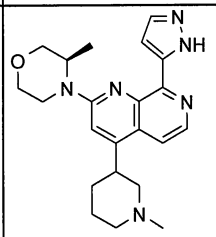
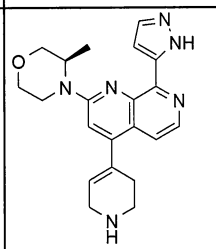
224		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,12 (s, 3H), 3,79 (s, 8H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,39 (br. s, 1H). 4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
225		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,77 (d, 8H), 4,20 (br. s., 2H), 4,61 (br. s., 2H), 7,31 - 7,42 (m, 1H), 7,64 (br. s., 3H), 8,36 (br. s., 1H), 13,30 - 13,48 (m, 1H) 3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-on
226		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,14 - 2,32 (m, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 9H), 4,41 - 4,60 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,27 - 13,54 (m, 1H). 3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-on
227		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 4H), 3,99 - 4,07 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 7,64 (br. s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 13,40 (br. s, 1H). 4-(3-metoxypyridin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
228		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,30 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (q, 1H).

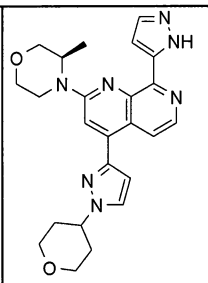
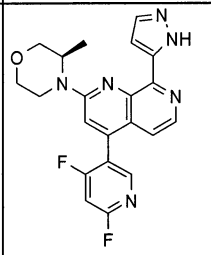
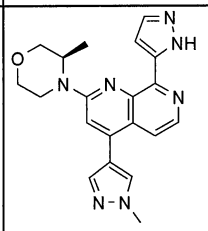
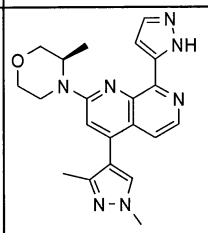
		4-(2,6-diflopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
229		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,37 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,55 (br. s, 1H). 4-(5-clo-2-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
230		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 3H), 8,33 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H). 4-(3-flopyridin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
231		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
232		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,28 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,60 - 4,71 (m, 1H), 7,36

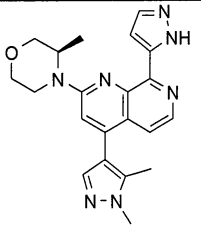
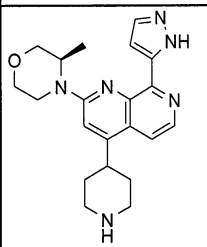
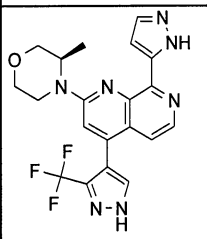
		- 7,49 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 13,43 (s, 1H). 4-(5,6-dimetylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
233		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,66 - 3,76 (m, 1H), 3,78 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,61 - 4,71 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 13,43 (br. s, 1H). 4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
234		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,59 - 4,69 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,60 - 7,70 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metylthiophen-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
235		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,27 - 3,38 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 4H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,32 (br. s, 1H). 4-(3-metoxythiophen-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

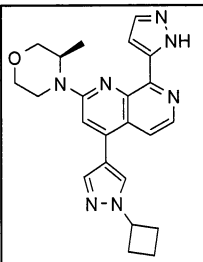
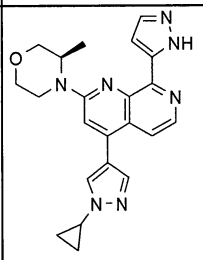
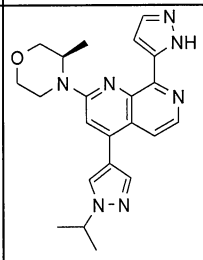
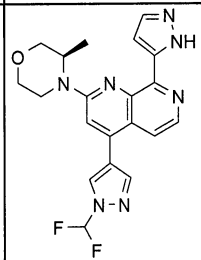
236		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,50 (br. s, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(2-clothiophen-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
237		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,32 (dd, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,69 - 7,80 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(isoquinolin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
238		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,42 (br. s, 1H). 4-(5-clothiophen-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
239		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,34 (d, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,39 (d, 1H),

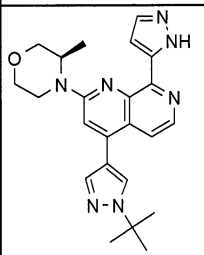
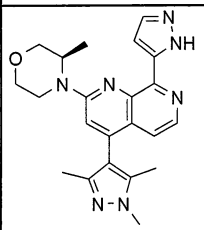
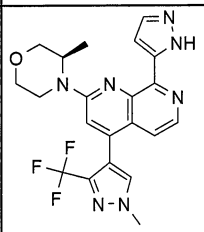
		13,42 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metylthiophen-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
240		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,55 - 4,67 (m, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,41 (br. s, 1H). 4-(2,5-dimetylthiophen-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
241		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,22 - 1,36 (m, 3H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 2,11 (t, 2H), 2,63 - 2,78 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,59 - 4,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,34 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,7-naphtyridin
242		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,16 (br. s., 2H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,77 - 3,86 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 5,90 (dt, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,62 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

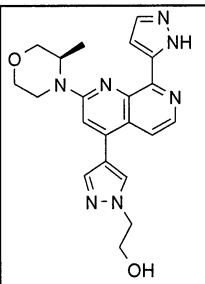
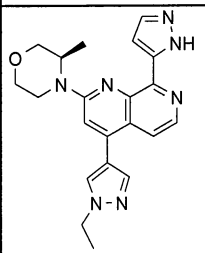
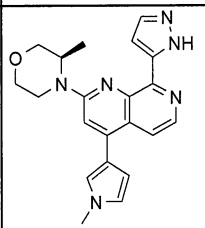
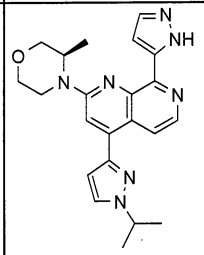
243		1H-NMR (400MHz, metanol-d4): d [ppm]= 1,38 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,57 - 2,63 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,20 - 3,26 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 3,64 - 3,73 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 2H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 5,86 - 5,91 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
244		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (dd, 3H), 1,62 (td, 1H), 1,71 - 1,81 (m, 2H), 1,88 (d, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 2,18 (td, 1H), 2,24 (d, 3H), 2,79 - 2,92 (m, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 13,33 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-metylpiperidin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
245		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,21 - 1,30 (m, 4H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,41 - 2,48 (m, 1H), 2,97 - 3,02 (m, 1H), 3,25 - 3,31 (m, 1H), 3,40 - 3,46 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,85 (m, 1H), 3,99 - 4,07 (m, 1H), 4,12 - 4,21 (m, 1H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 5,86 - 5,93 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

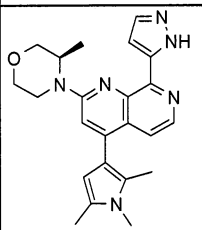
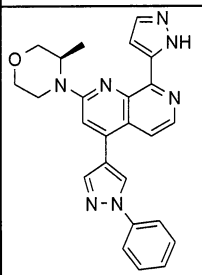
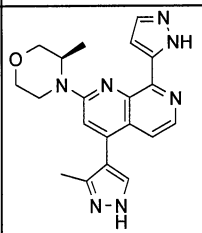
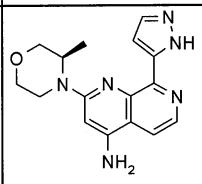
246		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,64 - 1,93 (m, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,53 - 3,64 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 3H), 4,02 - 4,10 (m, 1H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,56 - 4,68 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 13,45 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,7-naphtyridin
247		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (s, 3H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,17 - 4,26 (m, 1H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 13,44 (br. s, 1H). 4-(4,6-diflopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
248		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,30 - 3,38 (m, 1H) 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31 - 8,40 (m, 2H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
249		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,27 - 3,40 (m,1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52

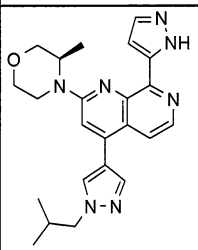
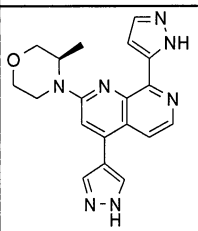
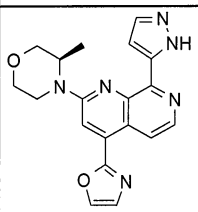
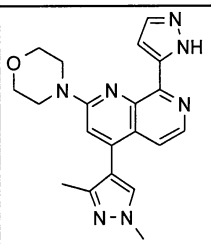
		(d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
250		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,29 - 3,33 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,65 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
251		1H-NMR (400MHz, cloroform-d): d [ppm]= 1,38 - 1,46 (m, 4H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,27 - 3,39 (m, 2H), 3,53 (td, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,82 - 4,05 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,43 - 8,49 (m, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperidin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
252		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 8,33 (s, 2H), 13,41 (br. s., 1H), 14,11 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,7-naphtyridin

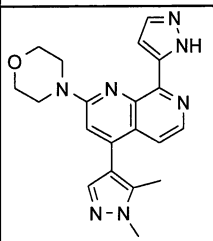
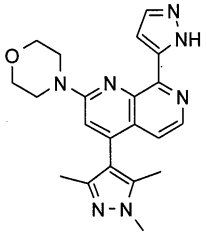
253		1H-NMR (400MHz, cloroform-d): d [ppm]= 1,46 (d, 3H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,56 - 2,72 (m, 4H), 3,57 (td, 1H), 3,74 (td, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 2H), 4,04 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,91 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H). 4-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
254		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,00 - 1,08 (m, 2H), 1,14 - 1,20 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 2H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,38 (br. s, 1H). 4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
255		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,29 - 3,39 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,01 - 4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,57 - 4,69 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,34 - 8,41 (m, 2H), 13,38 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
256		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 4,19 - 4,26 (m, 1H), 4,62 - 4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (s, 1H),

		7,64 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 13,41 (br. s, 1H). 4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
257		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,30 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 13,39 (br. s., 1H). 4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
258		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,28 (d, 3H), 2,02 (d, 3H), 2,12 (d, 3H), 3,27 - 3,33 (m, 1H), 3,51 - 3,65 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,79 - 3,85 (m, 1H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,53 - 4,67 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,7-naphtyridin
259		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 3,28 -3,38 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,02 - 4,11 (m, 4H), 4,17 (d, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,44 (s, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

260		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,58 (td, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,00 (br. s., 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 13,37 (br. s., 1H). 2-(4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol
261		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,48 (t, 3H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 4,02 - 4,10 (m, 1H), 4,17 - 4,23 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 13,39 (br. s, 1H). 4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
262		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,68 - 3,77 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,12 (br. s, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
263		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 3,27 - 3,42 (m, 1H), 3,57 (td, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,56 - 4,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,35 - 8,42 (m, 2H), 13,40 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(propan-2-yl)-1H-

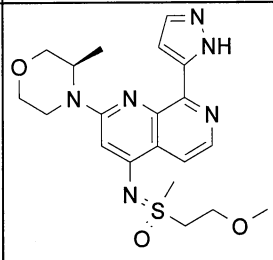
		pyrazol-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
264		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,27 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 13,38 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,5-trimetyl-1H-pyrol-3-yl)-1,7-naphtyridin
265		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,32 (d, 3H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,54 - 7,62 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (dd, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 13,43 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
266		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 2,26 (br. s., 3H), 3,58 (td, 1H), 3,28 - 3,39 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 - 7,87 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,02 (br. s., 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
267		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,23 (d, 3H), 3,24 (td, 1H), 3,55 (td, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H).

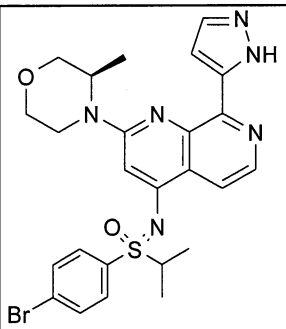
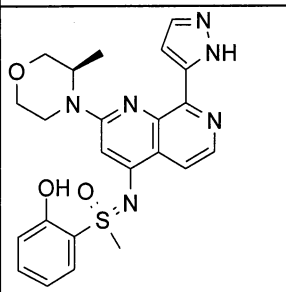
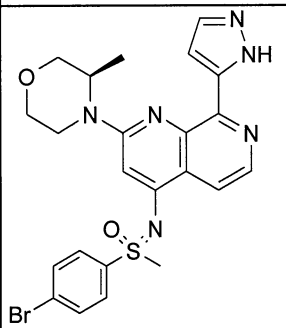
		2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin
268		1H-NMR (400MHz, cloroform-d): d [ppm]= 1,01 (d, 6H), 1,46 (d, 3H), 2,33 (dt, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,84 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,97 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,42 - 4,50 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,44 (d, 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
269		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,29 (d, 3H), 3,30 - 3,38 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 13,37 (br. s., 1H), 13,41 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
270		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,31 (d, 3H), 3,40 - 3,44 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 1H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 4,03 - 4,11 (m, 1H), 4,19 - 4,25 (m, 1H), 4,62 - 4,69 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,68 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 13,44 (br. s., 1H). 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1,3-oxazol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
271		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,72 - 3,84 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H).

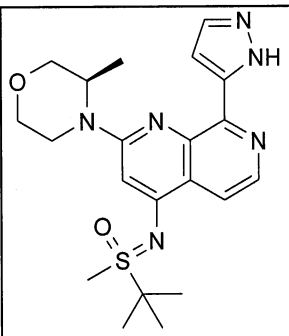
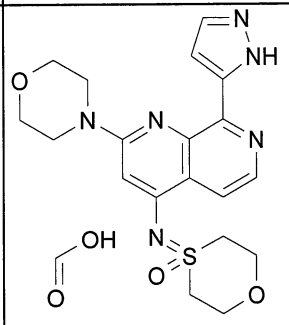
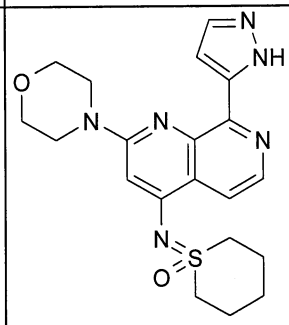
		4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
272		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,25 (s, 3H), 3,71 - 3,82 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 13,40 (br. s., 1H). 4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
273		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 2,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,71 - 3,86 (m, 11H), 7,24 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 8,32 (d, 1H). 2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,7-naphtyridin

Các hợp chất trong bảng 3 sau đây được điều chế theo sơ đồ 6 và theo cách tương tự như nêu trong ví dụ 126.

Bảng 3

Ví dụ	Công thức cấu tạo	NMR Tên
274		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,78 - 3,92 (m, 5H), 3,95 - 4,08 (m, 2H), 4,34 - 4,47 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,36 (br. s., 1H). 4-{[(2-metoxyetyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

275		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (dd, 3H), 1,31 (dd, 3H), 1,48 (q, 3H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,53 - 3,92 (m, 4H), 3,93 - 4,10 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 8,06 (q, 1H), 8,36 (d, 1H), 13,29 (br. s, 1H). 4-{[(4-bromophenyl)(oxido)propan-2-yl-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
276		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,80 - 1,18 (m, 3H), 3,61 - 3,66 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,72 - 3,89 (m, 2H), 3,93 - 4,04 (m, 2H), 4,05 - 4,13 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 11,28 (br. s, 1H). 2-(metyl-N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}sulfonimidoyl)phenol
277		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,81 (d, 1H), 1,17 (d, 2H), 3,06 - 3,18 (m, 1H), 3,42 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 3,79 (m, 4H), 3,81 - 3,92 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,34 (dd, 1H), 13,31 (br. s, 1H). 4-{[(4-bromophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

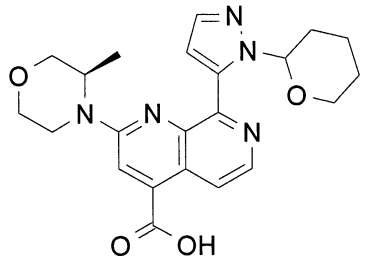
278		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,22 - 1,29 (m, 3H), 1,55 (d, 9H), 3,25 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 3,94 - 4,09 (m, 2H), 4,33 - 4,48 (m, 1H), 6,83 - 6,93 (m, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 13,15 - 13,44 (m, 1H). 4-{[tert-butyl(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin
279		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3,59 - 3,67 (m, 6H), 3,77 - 3,86 (m, 6H), 3,96 (t, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,33 (d, 1H). axit formic - N-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit (1:1)
280		1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,55 - 1,75 (m, 2H), 1,85 - 2,07 (m, 4H), 3,42 - 3,53 (m, 2H), 3,62 (t, 4H), 3,71 (d, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,37 (s, 1H). N-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]hexahydro-1λ^4-thiopyran-1-imin 1-oxit

Ví dụ 281

3-metyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}butan-2-ol

Bước a:

Axit 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-carboxylic

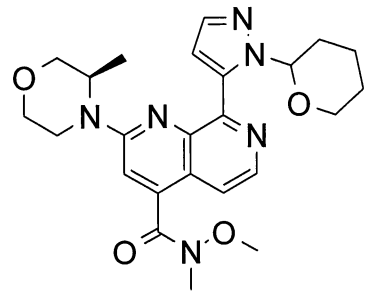


Metyl 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-carboxylat (1,10 g, 2,51 mmol) được hòa tan trong THF (11 mL) và metanol (5 mL9). Dung dịch NaOH (2,8 ml, 1,0 M, 2,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và pha nước được axit hóa đến độ pH 5 bằng cách sử dụng HCl 1M. Dung dịch nước được đông khô nhanh và thu được hợp chất nêu ở đề mục này mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất 99% (1,10 g).

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,18 (dd, 3H), 1,37 - 1,49 (m, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 1H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 1H), 3,09 - 3,19 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,78 (m, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,36 - 4,51 (m, 1H), 5,92 - 6,08 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 - 8,53 (m, 1H).

Bước b:

N-metoxy-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-carboxamit



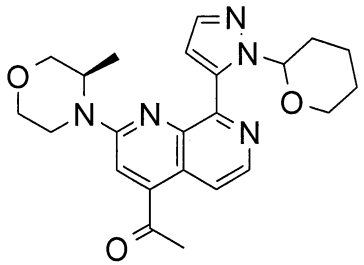
N-metoxymetanamin hydroclorua (1:1) (861 mg, 8,83 mmol) được hòa tan trong DMF (20 mL). N,N-Diisopropyletylamin (3,1 ml, 18 mmol) và HATU (2,52 g, 6,62 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, axit 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-carboxylic (1,10 g, 85 % purity, 2,21 mmol) được bổ

sung và hỗn hợp được khuấy trong 16h ở nhiệt độ trong phòng. N,N-Diisopropyletylamin (3,1 ml, 18 mmol) và HATU (2,52 g, 6,62 mmol) được bổ sung tiếp vào và phản ứng được khuấy trong 16h ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Pha nước được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch NaCl nửa bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (từ Hx/EtOAc: 0-100% đến 100% EtOAc đến EtOAc/EtOH: 0-20%) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng.

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,19 - 1,25 (m, 3H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,92 - 1,99 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 3,15 - 3,32 (m, 2H), 3,42 (br. s., 3H), 3,50 (br. s., 3H), 3,60 - 3,72 (m, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 4,12 - 4,22 (m, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 6,04 - 6,17 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 8,41 (d, 1H).

Bước c:

1-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)etanon

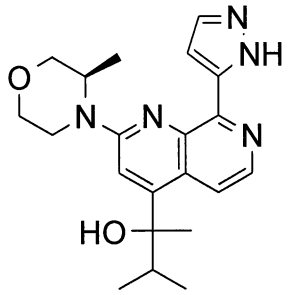


N-metoxy-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-carboxamit (710 mg, 1,52 mmol) được hòa tan trong THF và được làm lạnh đến 0°C. Metylmagie bromua (1,5 ml, 3,0 M, 4,6 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và 1,5 h ở nhiệt độ trong phòng. Metylmagie bromua (1,5 ml, 3,0 M, 4,6 mmol) được bổ sung tiếp vào và phản ứng được khuấy trong 16h. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,23 (dd, 3H), 1,40 - 1,48 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 1H), 1,95 - 2,00 (m, 1H), 2,32 - 2,40 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,19 - 3,30 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,55 - 4,63 (m, 1H), 5,97 - 6,07 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Bước d:

3-metyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}butan-2-ol



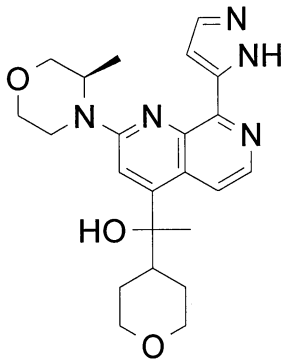
1-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)etanon (33,0 mg, 78,3 µmol) được hòa tan trong THF (2,0 mL) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Clo(propan-2-yl)magie (120 µl, 2,0 M, 230 µmol) được bổ sung từng giọt vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5h và 1,5h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước và dung dịch nước HCl 3M (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 16h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằng $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô trên phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp ACN/H_2O/NH_4OH) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 27% (9 mg).

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0,75 - 0,89 (m, 6H), 1,26 (d, 3H), 1,63 (d, 3H), 3,59 (t, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,27 - 8,32 (m, 2H), 13,34 (br. s., 1H).

Ví dụ 282

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1-

(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol

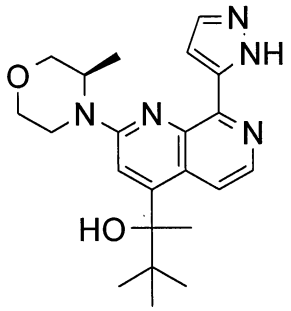


1-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)etanon (33,0 mg, 78,3 µmol) được hòa tan trong THF (2,0 mL) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Clo(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)magie (1,4 ml, 0,50 M, 710 µmol) được bổ sung từng giọt vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5h và 1,5h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và clo(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)magie (1,4 ml, 0,50 M, 710 µmol) được bổ sung tiếp vào. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước và dung dịch nước HCl 3M (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 72h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằng $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô trên phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp ACN/H_2O/NH_4OH) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 23% (25 mg).

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1,25 (d, 4H), 1,34 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,64 - 1,68 (m, 3H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 3,06 - 3,24 (m, 2H), 3,26 - 3,32 (m, 1H), 3,57 (t, 1H), 3,69 - 3,90 (m, 5H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,24 - 8,34 (m, 2H), 13,33 (br. s., 1H).

Ví dụ 283

3,3-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}butan-2-ol

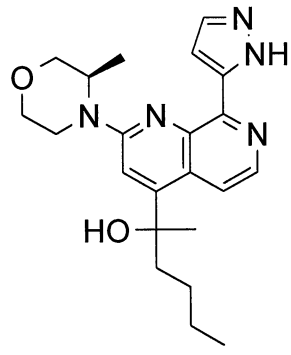


1-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)etanon (33,0 mg, 78,3 µmol) được hòa tan trong THF (2,0 mL) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. tert-butyl(clo)magie (710 µl, 1,0 M, 710 µmol) được bổ sung từng giọt vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5h và 1,5h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước và dung dịch nước HCl 3M (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 72h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằng $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô trên phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp ACN/H_2O/NH_4OH) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 24% (25 mg).

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,94 (s, 9H), 1,14 - 1,30 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 3,19 - 3,31 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,86 (m, 1H), 3,98 - 4,17 (m, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 5,59 (s, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,58 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,92 (br. s., 1H), 13,30 (br. s., 1H).

Ví dụ 284

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}hexan-2-ol



1-(2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-{1-[(2R)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-1H-

pyrazol-5-yl}-1,7-naphtyridin-4-yl)etanon (33,0 mg, 78,3 µmol) được hòa tan trong THF (2,0 mL) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Butyl(clo)magie (360 µl, 2,0 M, 710 µmol) được bổ sung từng giọt vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 0,5h và 1,5h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng nước và dung dịch nước HCl 3M (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 72h ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được ngừng bằng $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô trên phễu lọc silic và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (hỗn hợp ACN/H_2O/NH_4OH) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 7% (7 mg).

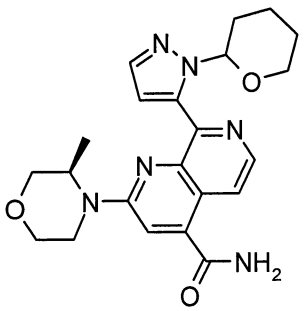
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 0,77 (td, 3H), 0,97 - 1,08 (m, 1H), 1,12 - 1,22 (m, 3H), 1,27 (d, 4H), 1,68 (d, 3H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,02 - 2,14 (m, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,35 (br. s., 1H).

Ví dụ 285

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-3-yl)-1,7-naphtyridin-4-carboxamit

Bước a

2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit

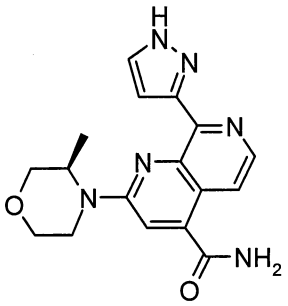


2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-cacbonitril (1,5g, 3,882 mmol) được tạo huyền phù trong 2-metoxyetanol (15 ml). Tiếp theo, KOH (0,653 g, 11,645 mmol) trong nước (367 µl) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 150°C trong 7 giờ và ở 130°C trong 14 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách

cất trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được kết tinh từ hỗn hợp gồm isopropanol (5 ml) và dietylete (25 ml). Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất 6% (95 mg) bằng cách lọc. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 423,2, R_t = 3,01 phút.

Bước b

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-3-yl)-1,7-naphtyridin-4-carboxamit



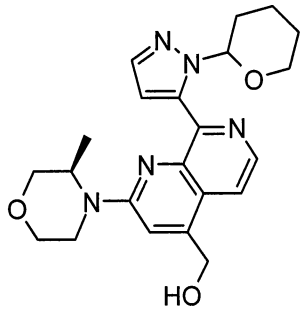
Bổ sung một giọt nước và axit trifloaxetic (1 ml, 13 mmol) vào 2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit (95 mg, 0,22 mmol). Sau 2 giờ, LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Axit trifloaxetic được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$. Lớp nước được chiết bằng hỗn hợp gồm diclometan / isopropanol (10 :1, 5 x). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế trên sắc ký Flashmaster (25 g silicagel 60, 30 µM) với cloroform / metanol 90 :10 làm chất rửa giải. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 19% (14 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. Điểm nóng chảy: 145–147 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] =1,40-1,41 (m, 3H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,60-4,61 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 339,2, R_t = 2,23 phút.

Ví dụ 286

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

Bước a

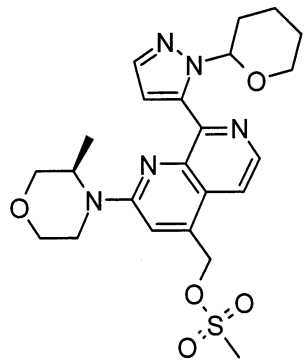
{2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl}metanol



Bổ sung dung dịch diisobutyl nhôm hydrua (1M trong toluen, 871 µl, 0,871 mmol) vào dung dịch chứa metyl-2-((*R*)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-carboxylat (190,5 mg, 0,435 mmol) trong THF tuyệt đối (19 ml) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ môi trường và phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng đá, dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20 ml) được bổ sung và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế trên sắc ký Flashmaster (silicagel 60, 30 µM) bằng cách sử dụng cloroform / metanol 98 : 2 làm chất rửa giải. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 66 % (118 mg). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 410,3, R_t = 3,07 phút.

Bước b

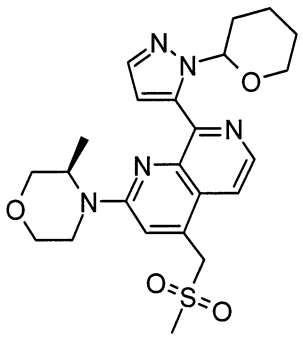
{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metyl metansulfonat



Bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (25 µl, 0,317 mmol) vào dung dịch chứa {2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl}metanol (118 mg, 0,288 mmol) và trimetylamin (52 µl, 0,375 mmol) trong THF tuyệt đối (5 ml) trong môi trường khí argon ở 0°C và phản ứng được để khuấy trong một giờ ở 0°C. Ngừng khuấy hai giờ, bổ sung tiếp metansulfonyl clorua (3 x 25 µl, 0,317 mmol) và phản ứng được để khuấy tiếp trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Sau khi bổ sung một phần metansulfonyl clorua nữa (25 µl, 0,317 mmol), phản ứng được khuấy ở 40°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được làm bay hơi. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng (219 mg), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (phương pháp 1): m/z: [M+H]+ = 488,2, Rt = 3,32 phút.

Bước c

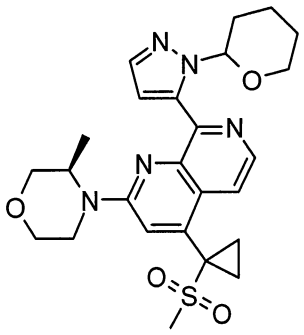
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfonyl)metyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Bổ sung từng phần natri metylsulfinat (161 mg, 1,572 mmol) vào dung dịch chứa {2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}metyl metansulfonat (219 mg, 0,45 mmol) trong DMSO tuyệt đối (2 ml) và phản ứng được để khuấy ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng diclometan (3 x 10 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký Puri-Flash (25 g silicagel 60, 30 µm) bằng cách sử dụng diclometan / metanol 95 : 5 làm chất rửa giải. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 40% (84 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 472,3, R_t = 3,06 phút.

Bước d

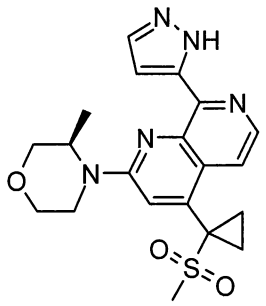
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin



Bổ sung dung dịch NaOH (50% trong nước, 185 µl) vào dung dịch chứa 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfonyl)metyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (84 mg, 0,178 mmol), 1,2-dibromoetan (15 µl, 0,178 mmol) và tetrabutylammonibromua (6 mg, 0,018 mmol) trong THF tuyệt đối (1,68 ml) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong một giờ. Huyền phù thay đổi màu thành xanh lá cây sẫm / nâu sẫm. Bổ sung tiếp 1,2-dibromoetan (15 µl, 0,178 mmol), tetrabutylammonibromua (6 mg, 0,018 mmol) và dung dịch NaOH (50% trong nước, 185 µl) vào và phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng diclometan (3 x 10 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký Flashmaster (25 g silicagel 60, 30 µm) bằng cách sử dụng diclometan / metanol 95 : 5 làm chất rửa giải. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 28% (25 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 498,3, R_t = 3,27 phút.

Bước e

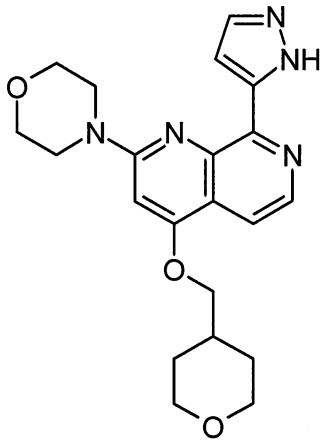
2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin



Bổ sung HCl (2N trong nước) vào dung dịch chứa 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin (25 mg, 0,05 mmol) trong metanol (2 ml). Phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở 50°C. LCMS chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ. Metanol được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và giá trị độ pH của phần còn lại được điều chỉnh đến 7 bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$. Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 10 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 73% (16 mg) ở dạng chất rắn màu vàng. Điểm nóng chảy: 240–248 °C. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] =0,06-0,09 (m, 3H), 0,83-089 (m, 1H), 1,22-1,53 (m, 1H), 1,97-2,36 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,16-4,20 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82-7,83 (m, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H). LC-MS (phương pháp 1): m/z: $[M+H]^+$ = 414,2, R_t = 2,65 phút.

Ví dụ 287

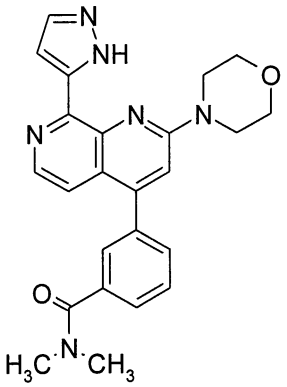
2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-1,7-naphtyridin



Hỗn hợp gồm 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (75 mg, 0,1 mmol), 4-(bromometyl)tetrahydro-2H-pyran (26,4 mg, 147,5 µmol) và xesicacbonat (41,6 mg, 127,8 µM) trong DMF (0,6 ml) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 100°C trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và HCl đậm đặc (0,13 ml) được bổ sung từ từ (kèm theo thoát khí). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 14 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được chiết bằng diclometan (10 ml) và nước (10 ml). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 10 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi tách bằng HPLC với hiệu suất 3 % (1 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_2Cl_2, selected peaks): δ [ppm] = 1,86 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,07 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ví dụ 288

N,N-dimetyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

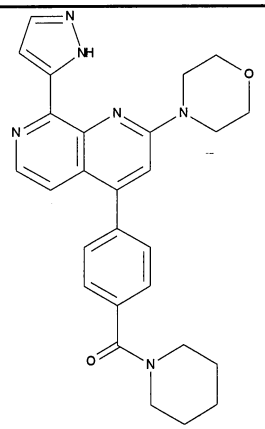
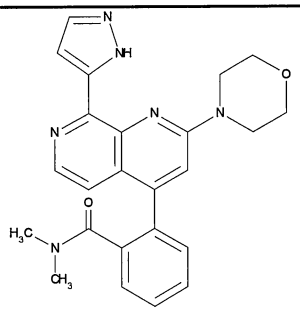
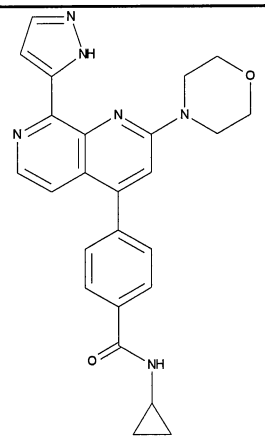


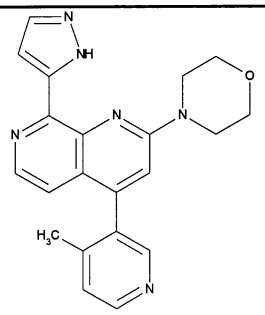
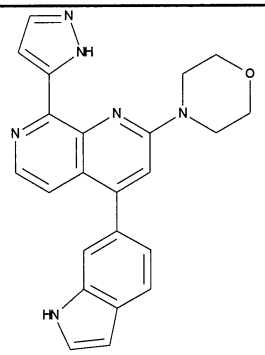
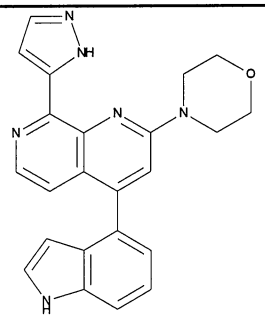
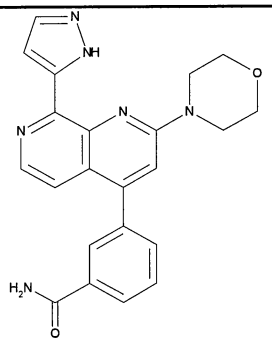
Bổ sung 2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl-triflometansulphonat (1,0 ml, 0,15 M, 150 µmol; hợp chất trung gian-3) trong 1 mL DMF, dung dịch nước natri cacbonat (200 µl, 2,3 M, 450 µmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (400 µl, 0,038 M trong DMF, 15 µmol) vào dung dịch chứa axit [3-(dimetylcarbamoyl)phenyl]boronic (530 µl, 0,57 M, 300 µmol) trong 0,52 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được lắc ở 90°C trong 12 h.
Dung dịch nước axit clohydric (240 µl, 1,9 M, 470 µmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thô này và hỗn hợp tương ứng được lắc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 22 mg sản phẩm ở dạng chất rắn.

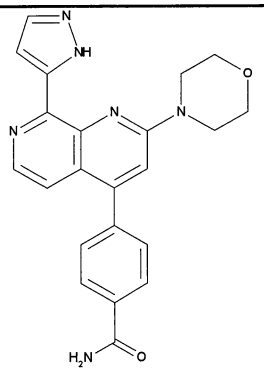
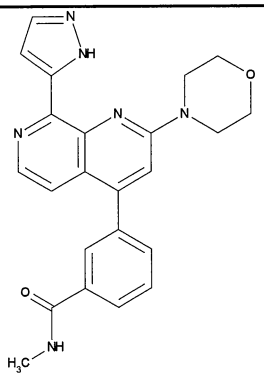
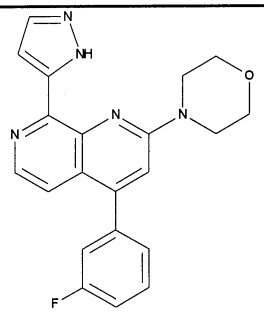
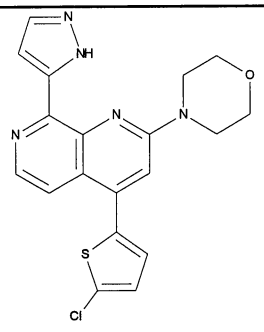
Phương pháp LC-MS 4: R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos) m/z = 429 $[M+H]^+$.

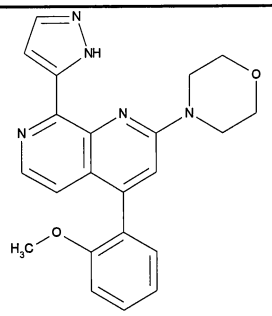
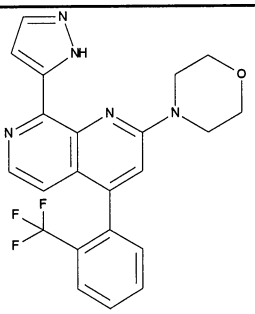
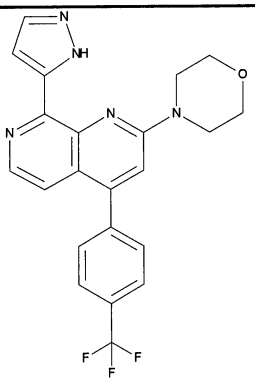
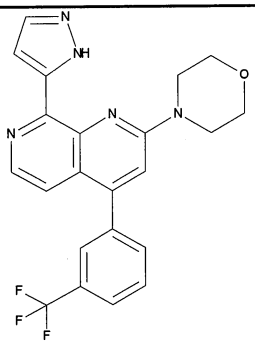
Các hợp chất nêu trong các ví dụ sau đây (bảng 4) được điều chế tương tự như hợp chất nêu trong ví dụ 288:

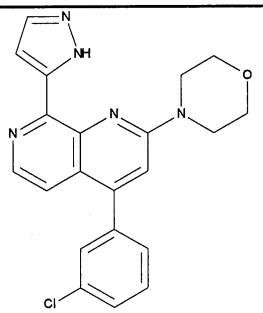
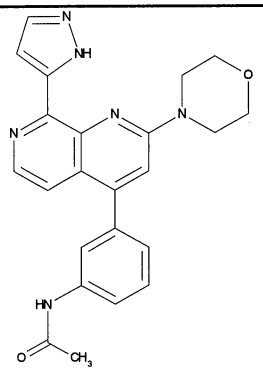
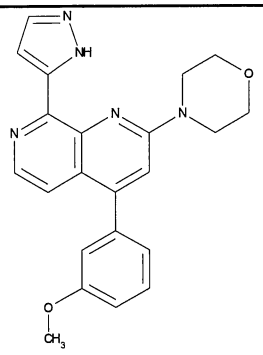
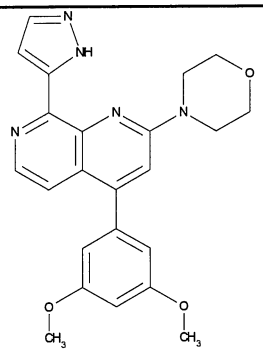
Bảng 4

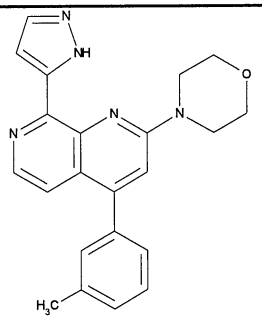
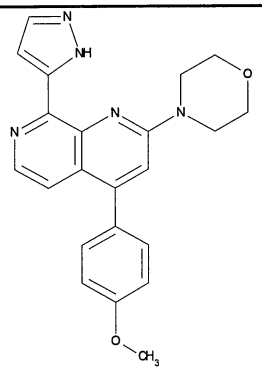
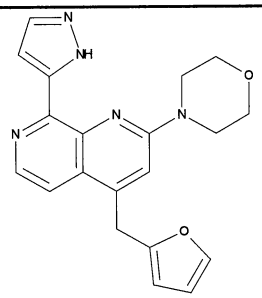
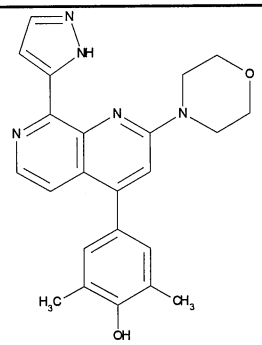
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
289		{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}(piperidin-1-yl)metanon	0,88	469
290		N,N-dimetyl-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,74	429
291		N-xyclopropyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,76	441

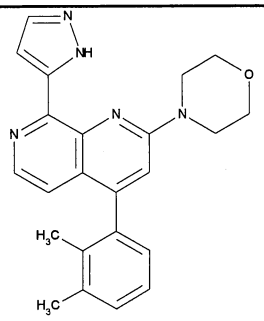
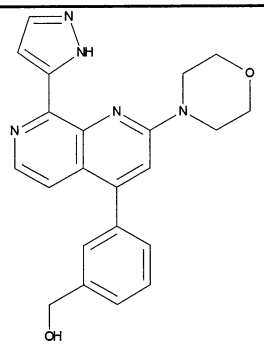
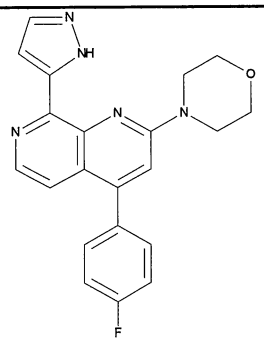
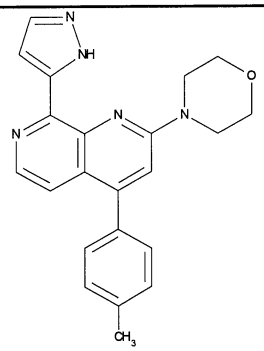
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
292		4-(4-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,65	373
293		4-(1H-indol-6-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,86	397
294		4-(1H-indol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,82	397
295		3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,68	401

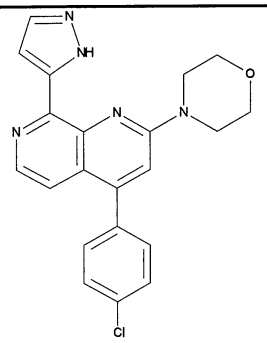
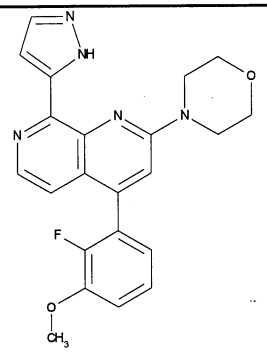
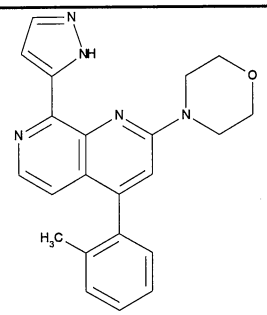
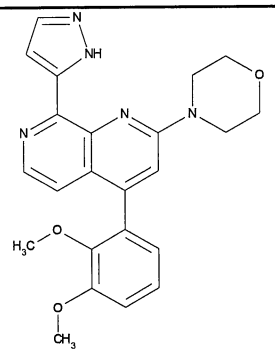
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
296		4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,66	401
297		N-metyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,71	415
298		4-(3-flophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,92	376
299		4-(5-clothiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,06	398

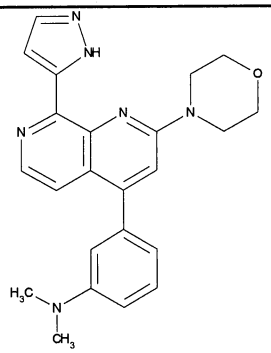
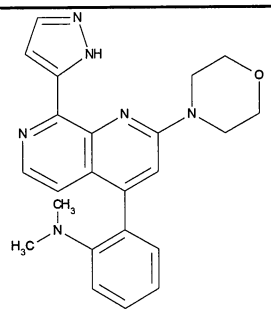
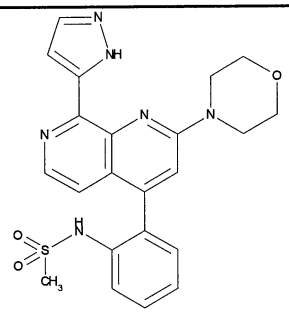
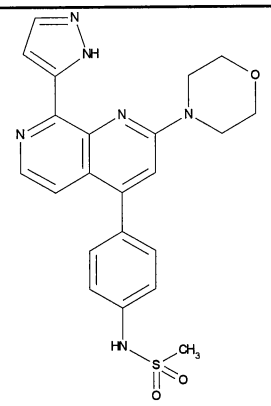
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
300		4-(2-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,86	388
301		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[2-(triflometyl)phenyl]-1,7-naphtyridin	1,00	426
302		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[4-(triflometyl)phenyl]-1,7-naphtyridin	1,08	426
303		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-1,7-naphtyridin	1,06	426

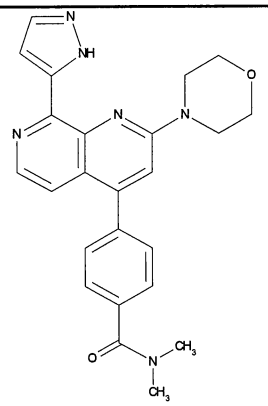
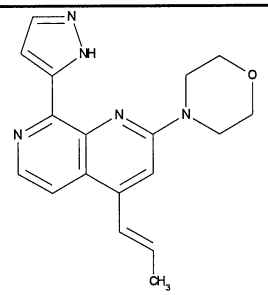
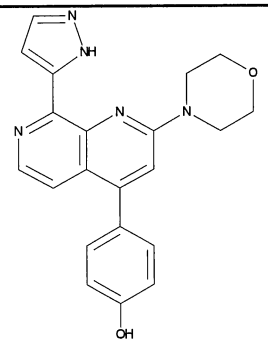
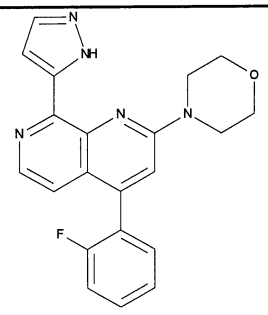
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
304		4-(3-chlorophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,01	392
305		N-{3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}axetamit	0,73	415
306		4-(3-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,90	388
307		4-(3,5-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,93	418

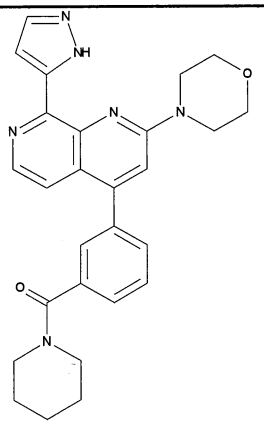
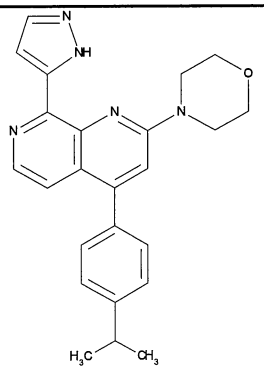
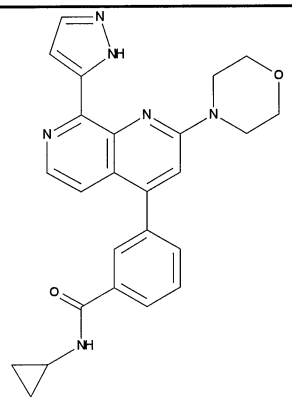
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
308		4-(3-metylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,96	372
309		4-(4-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,88	388
310		4-(furan-2-ylmetyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,78	362
311		2,6-dimetyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenol	0,83	402

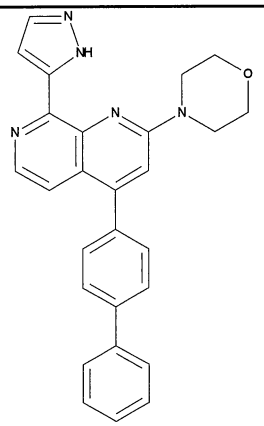
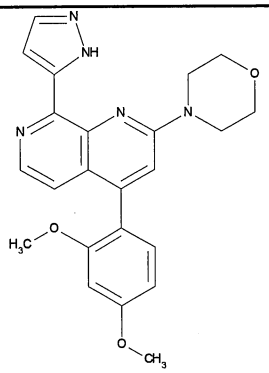
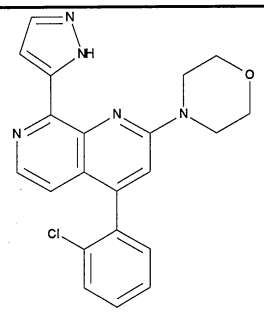
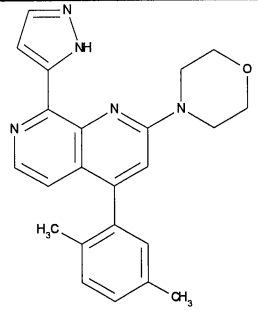
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
312		4-(2,3-dimetylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,00	386
313		{3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}metanol	0,73	388
314		4-(4-flophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,90	376
315		4-(4-metylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,96	372

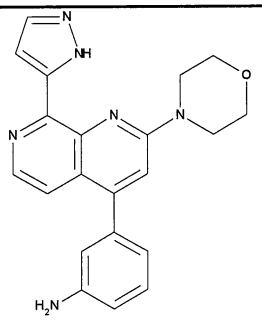
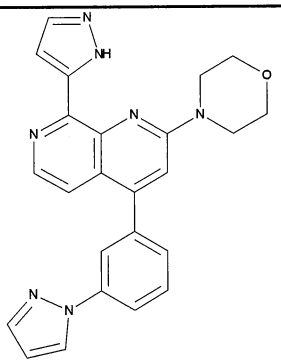
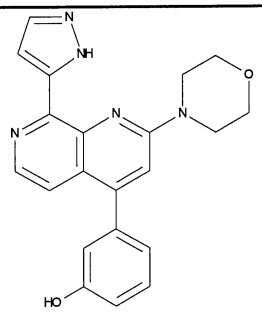
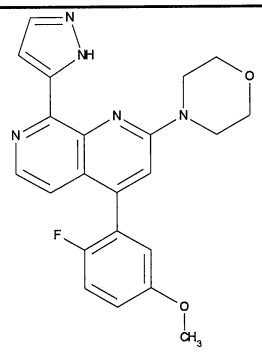
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
316		4-(4-chlorophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,01	392
317		4-(2-flo-3-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,90	406
318		4-(2-metylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,94	372
319		4-(2,3-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,87	418

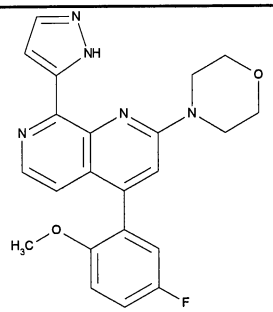
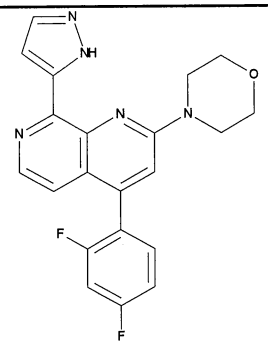
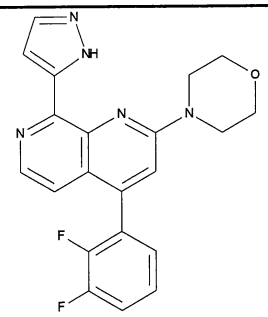
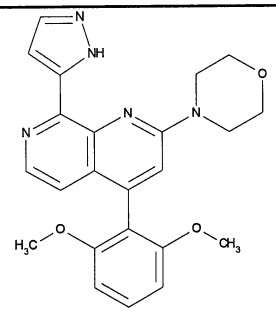
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
320		N,N-dimetyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin	0,93	401
321		N,N-dimetyl-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin	0,92	401
322		N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}metansulfonamit	0,75	451
323		N-{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}metansulfonamit	0,74	451

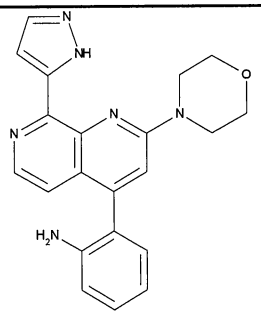
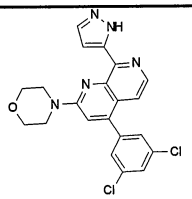
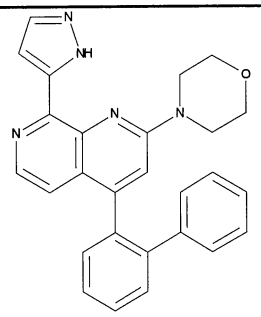
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
324		N,N-dimetyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,74	429
325		2-(morpholin-4-yl)-4-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,76	322
326		4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenol	0,72	374
327		4-(2-flophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,90	376

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
328		{3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}(piperidin-1-yl)metanon	0,88	469
329		2-(morpholin-4-yl)-4-[4-(propan-2-yl)phenyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,12	400
330		N-xyclopropyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit	0,77	441

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
331		4-(biphenyl-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,14	434
332		4-(2,4-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,87	418
333		4-(2-clophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,96	392
334		4-(2,5-dimetylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,02	386

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
335		3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin	0,72	373
336		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-1,7-naphtyridin	0,89	424
337		3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenol	0,75	374
338		4-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,93	406

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
339		4-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,90	406
340		4-(2,4-diflophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,94	394
341		4-(2,3-diflophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,95	394
342		4-(2,6-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,85	418

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
343		2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin	0,79	373
344		4-(3,5-diclophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,19	426
345		4-(biphenyl-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,05	434

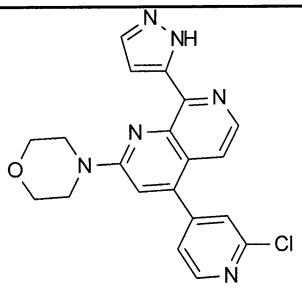
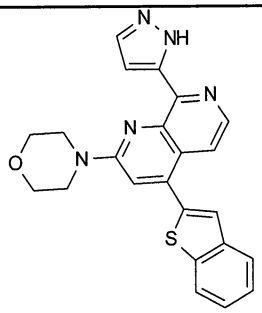
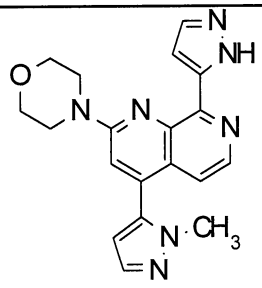
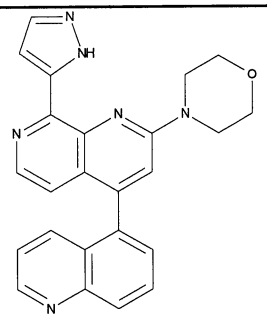
Các hợp chất trong các ví dụ trong bảng sau đây (bảng 5) được điều chế tương tự theo quy trình này:

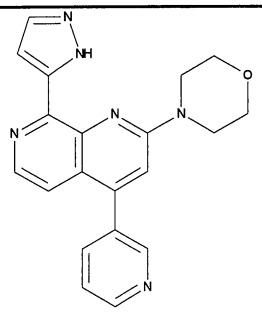
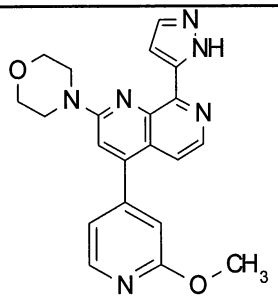
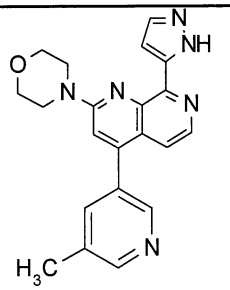
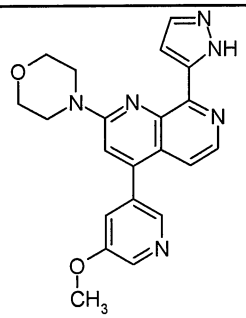
Bổ sung 0,15 mmol 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (0,25 M trong NMP, 600 µL), 30 µmol 1,1'-BIS(DIPHENYLPHOSPHINO)feroxen]diclopaladi(II) (0,04 M trong NMP, 750 µL) và 0,45 mmol kali cacbonat (1 M trong nước, 450 µL) vào 2-5 đương lượng dẫn xuất axit boronic và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 110°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội, 0,9 mmol HCl (2M trong nước, 450 µL) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 10 giờ ở 50°C. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được lọc,

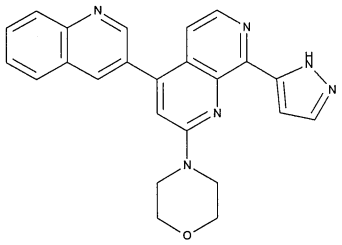
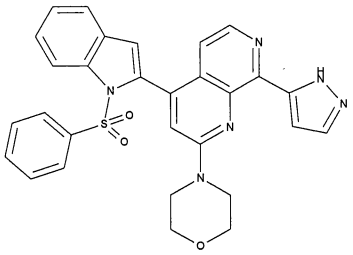
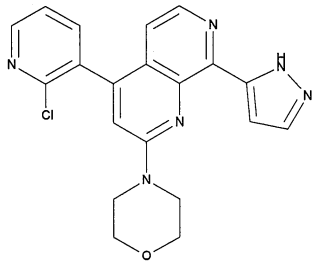
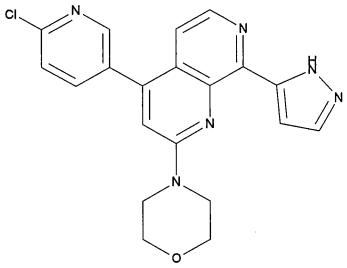
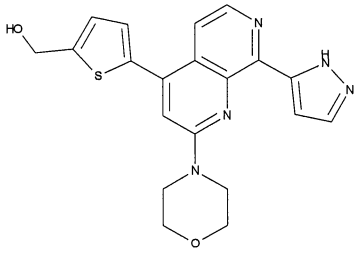
được rửa bằng NMP và được đưa đến HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm đích.

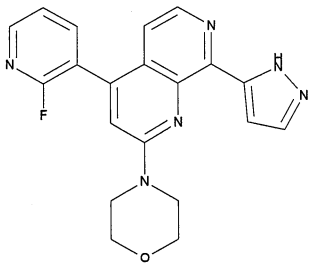
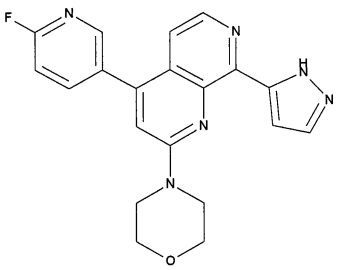
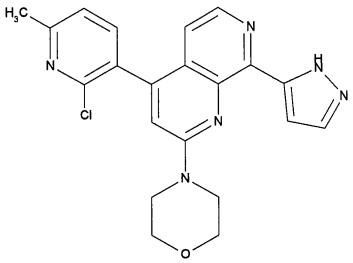
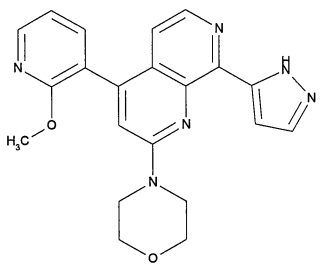
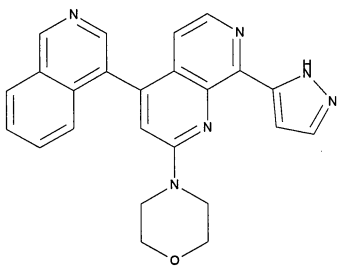
LC-MS phương pháp 4

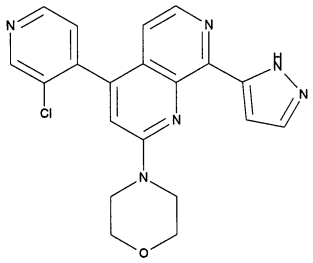
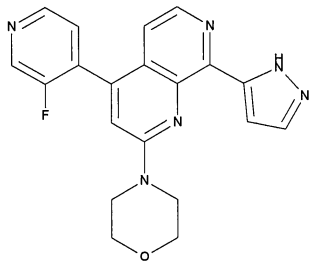
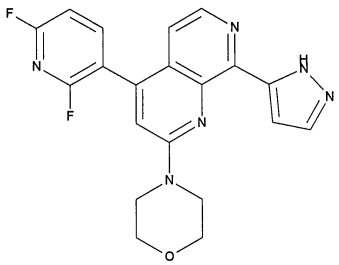
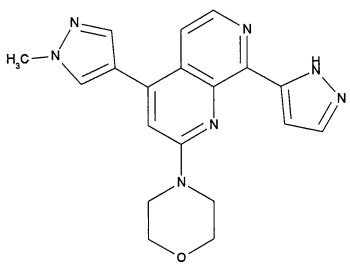
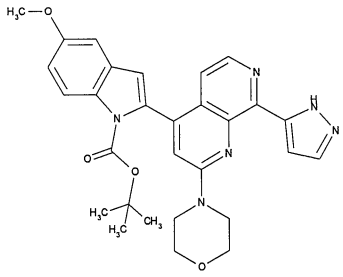
Bảng 5

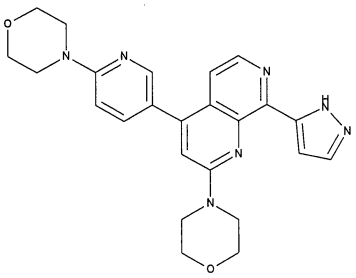
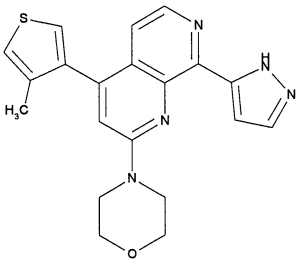
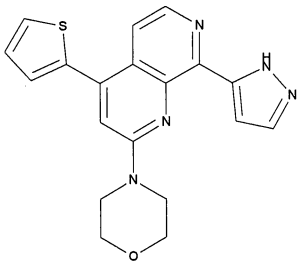
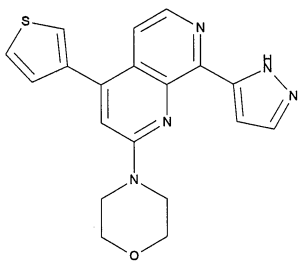
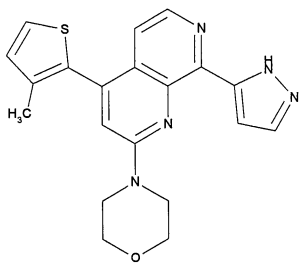
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
346		4-(2-clopyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,84	393,8
347		4-(1-benzothiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,1	414,5
348		4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,71	362,4
349		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,74	409,5

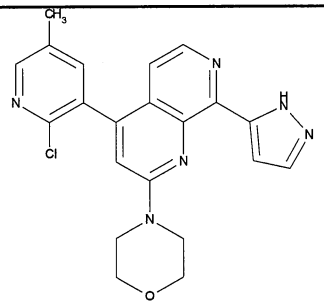
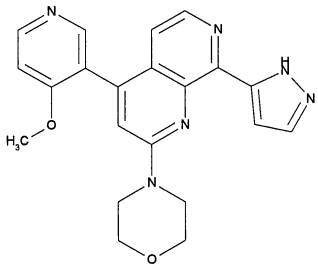
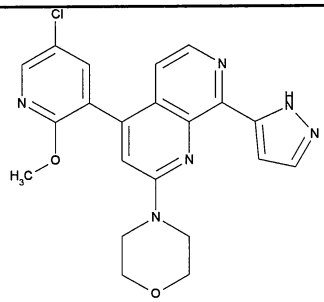
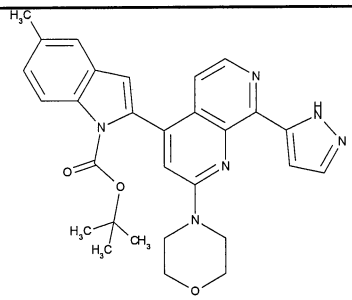
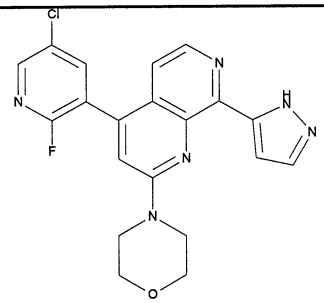
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
350		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyridin-3-yl)-1,7-naphtyridin	0,66	359,4
351		4-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,83	389,4
352		4-(5-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,7	373,4
353		4-(5-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,73	389,4

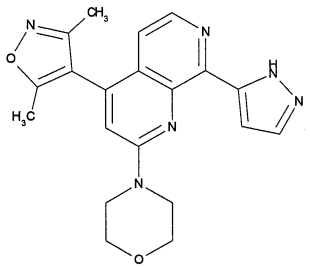
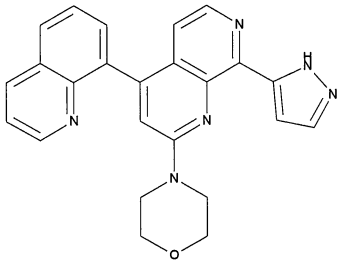
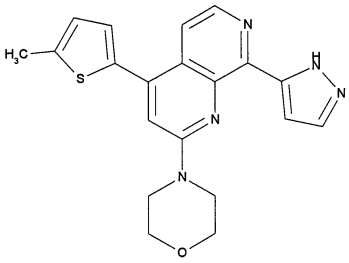
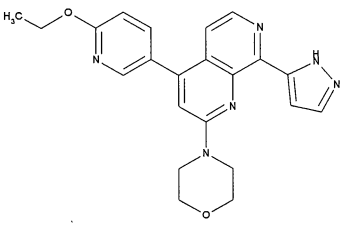
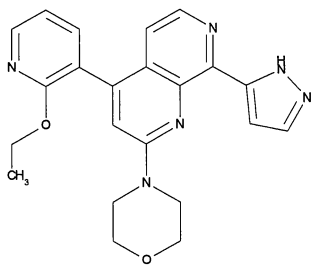
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
354		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-3-yl)-1,7-naphtyridin	0,84	409,5
355		2-(morpholin-4-yl)-4-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,12	537,6
356		4-(2-clopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,77	393,8
357		4-(6-clopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,82	393,8
358		{5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]thiophen-2-yl}metanol	0,73	394,5

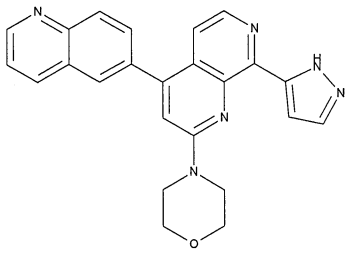
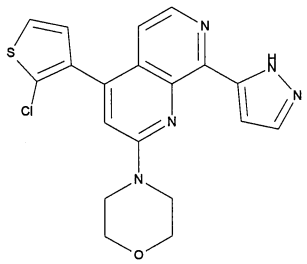
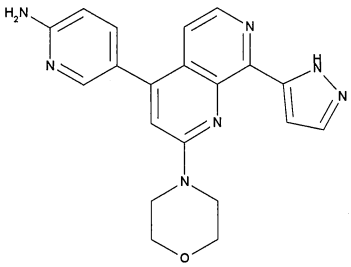
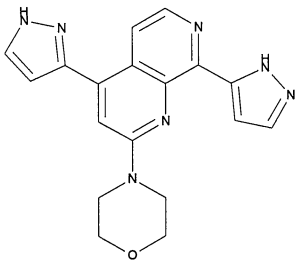
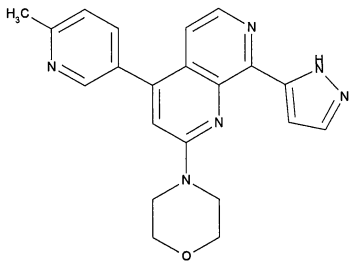
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
359		4-(2-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,75	377,4
360		4-(6-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,77	377,4
361		4-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,83	407,9
362		4-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,79	389,4
363		4-(isoquinolin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,77	409,5

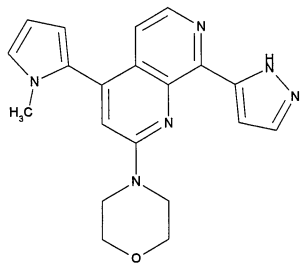
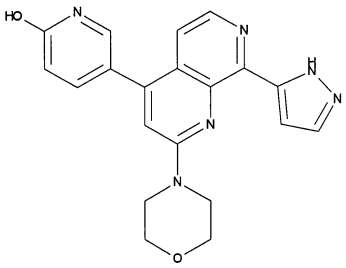
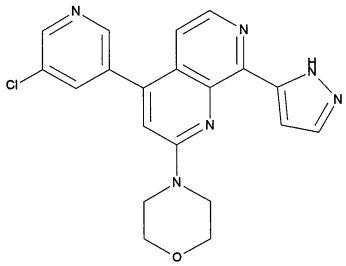
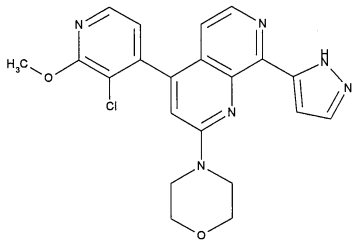
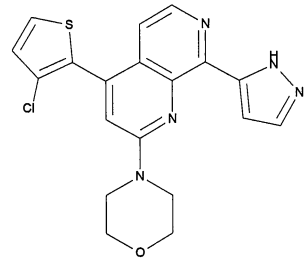
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
364		4-(3-clopyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,79	393,8
365		4-(3-flopyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,74	377,4
366		4-(2,6-diflopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,85	395,4
367		4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,67	362,4
368		tert-butyl 5-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1H-indol-1-carboxylat	1,19	527,6

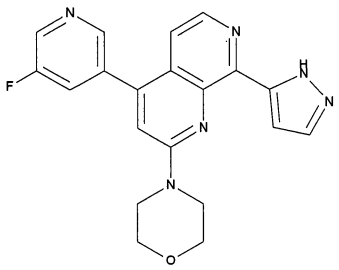
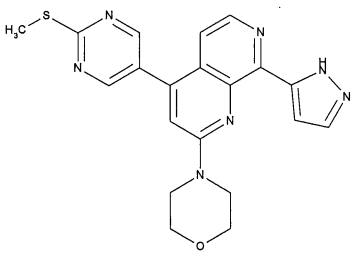
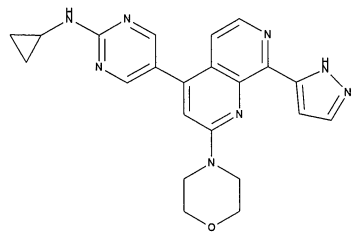
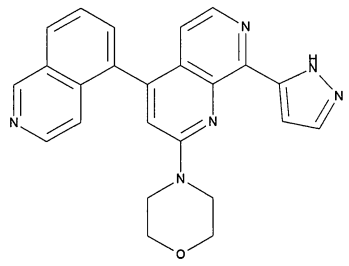
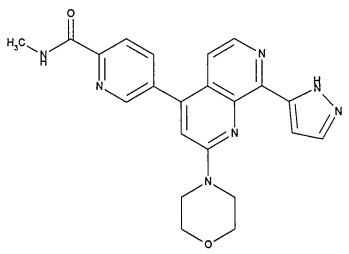
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
369		2-(morpholin-4-yl)-4-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,76	444,5
370		4-(4-metylthiophen-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,9	378,5
371		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(thiophen-2-yl)-1,7-naphtyridin	0,87	364,4
372		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(thiophen-3-yl)-1,7-naphtyridin	0,83	364,4
373		4-(3-metylthiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,93	378,5

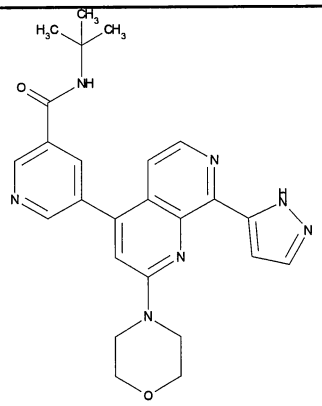
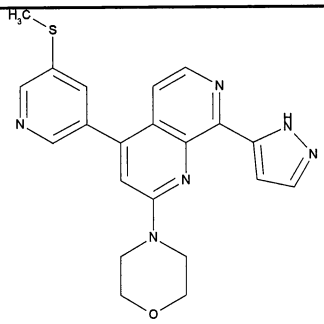
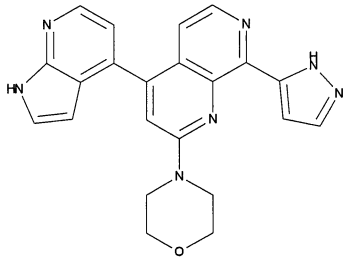
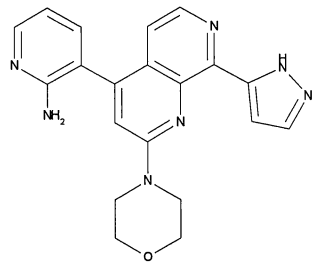
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
374		4-(2-clo-5-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,84	407,9
375		4-(4-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,56	389,4
376		4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,96	423,9
377		tert-butyl 5-metyl-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1H-indol-1-carboxylat	1,29	511,6
378		4-(5-clo-2-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,91	411,8

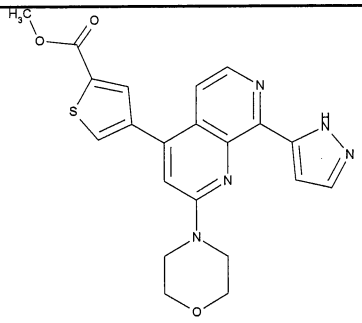
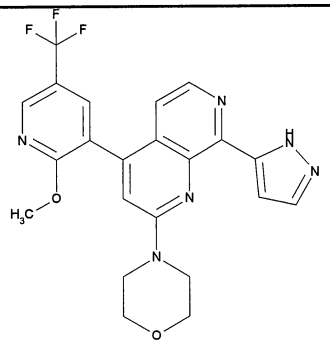
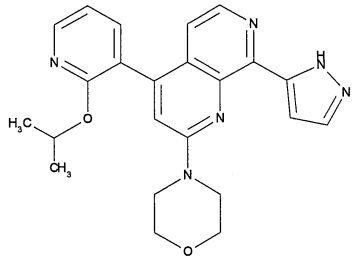
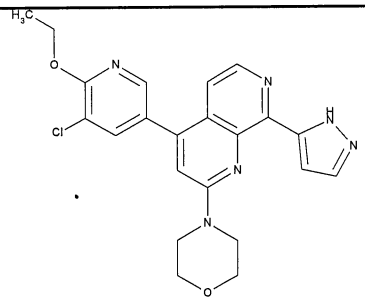
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
379		4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,77	377,4
380		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-8-yl)-1,7-naphtyridin	0,81	409,5
381		4-(5-metylthiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,95	378,5
382		4-(6-etoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,9	403,4
383		4-(2-etoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,85	403,4

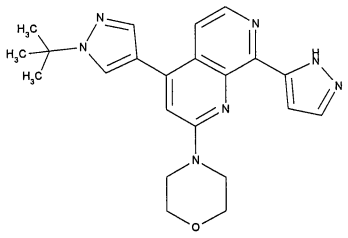
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
384		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-6-yl)-1,7-naphtyridin	0,74	409,5
385		4-(2-clothiophen-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,95	398,9
386		5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-amin	0,53	374,4
387		2-(morpholin-4-yl)-4-(1H-pyrazol-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,66	348,4
388		4-(6-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,66	373,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
389		4-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,82	361,4
390		5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-ol	0,6	375,4
391		4-(5-clopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,83	393,8
392		4-(3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,93	423,9
393		4-(3-clothiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,96	398,9

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
394		4-(5-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,76	377,4
395		4-[2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,84	406,5
396		N-xyclopropyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyrimidin-2-amin	0,74	415,5
397		4-(isoquinolin-5-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,68	409,5
398		N-metyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-carboxamit	0,71	416,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
399		N-tert-butyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-3-carboxamit	0,82	458,5
400		4-[5-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,82	405,5
401		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin	0,72	398,4
402		3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-amin	0,55	374,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
403		metyl 4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]thiophen-2-carboxylat	0,88	422,5
404		4-[2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,02	457,4
405		2-(morpholin-4-yl)-4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,93	417,5
406		4-(5-clo-6-etoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	1,06	437,9

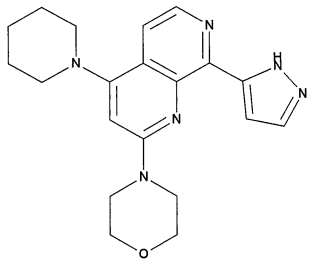
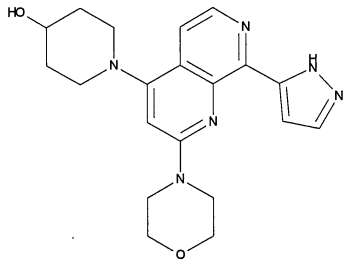
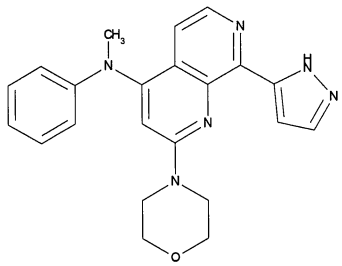
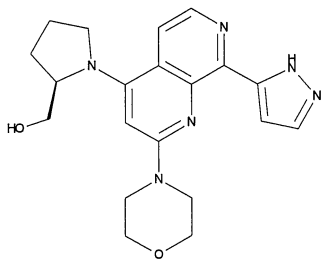
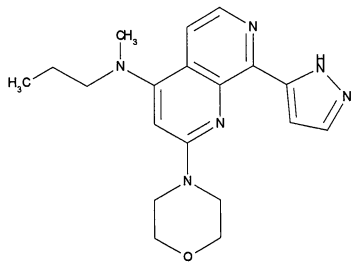
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
407		4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,85	404,5

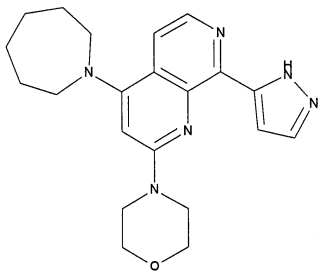
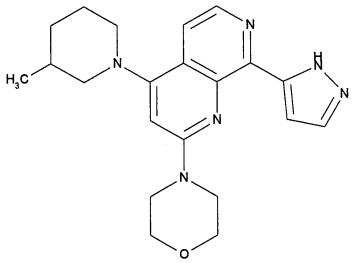
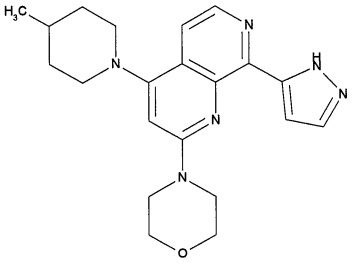
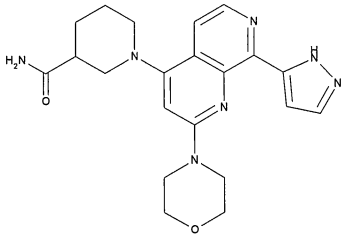
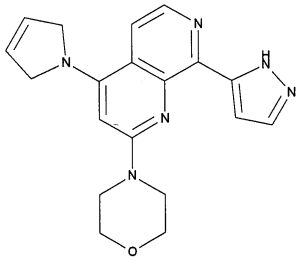
Các hợp chất trong các ví dụ trong bảng sau đây (bảng 6) được điều chế tương tự theo quy trình này:

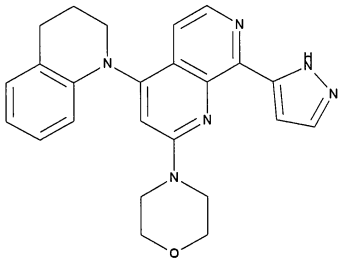
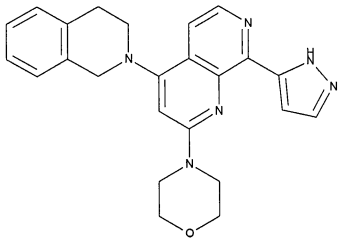
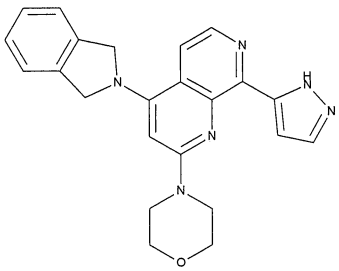
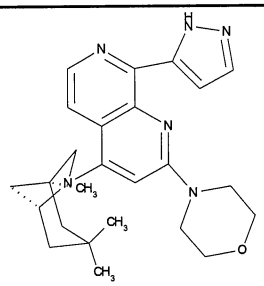
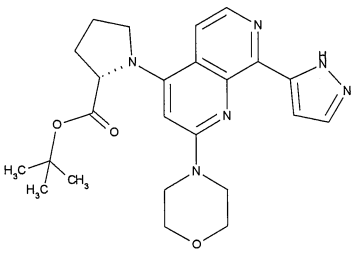
Bổ sung 0,15 mmol 2-(morpholin-4-yl)-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl triflometansulfonat (0,25 M trong NMP, 600 µL) vào 2-5 đương lượng dẫn xuất amin và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Sau khi làm nguội, 1,5 mmol HCl (2M trong nước, 750 µL) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt qua đêm ở 50°C. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được đưa đến HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm đích.

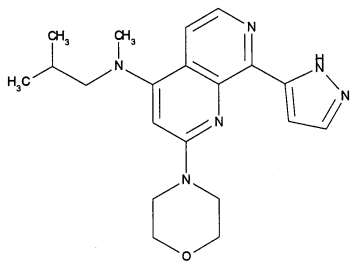
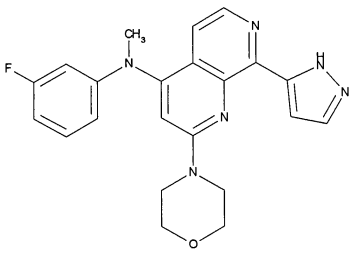
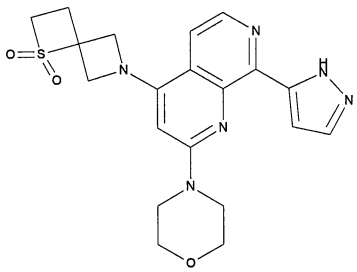
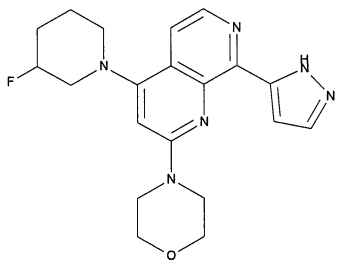
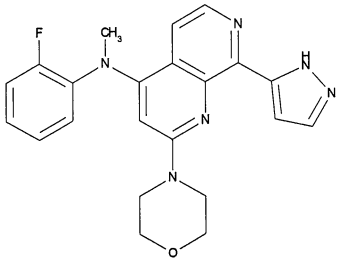
LC-MS phương pháp 4

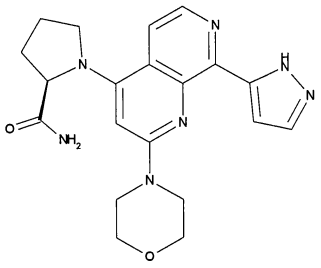
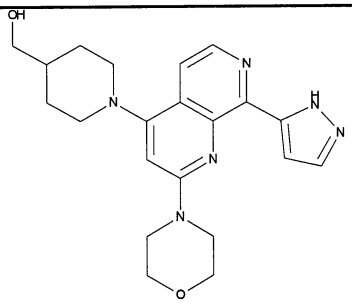
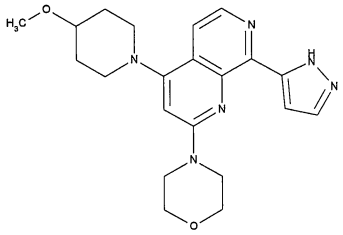
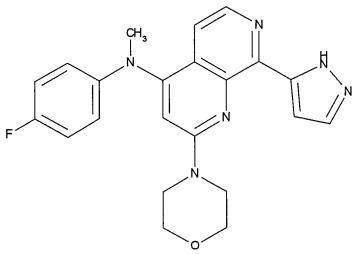
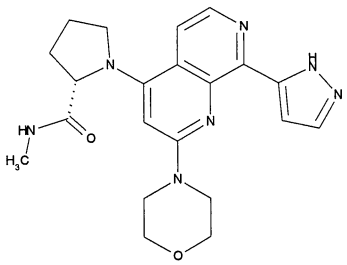
Bảng 6

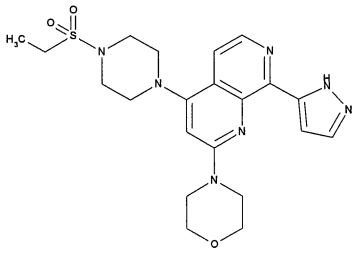
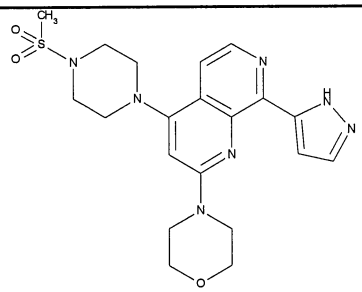
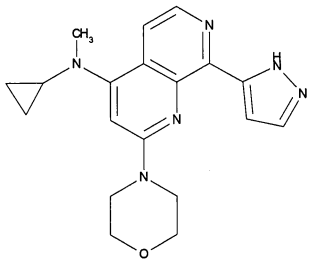
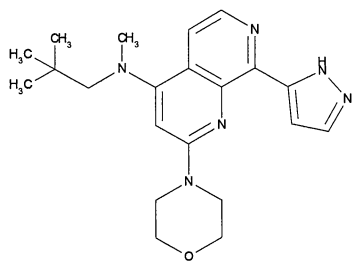
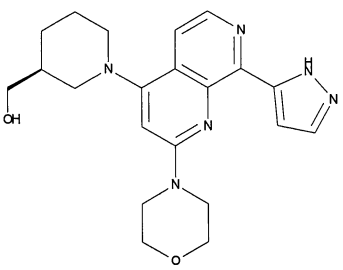
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
408		2-(morpholin-4-yl)-4-(piperidin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,83	365,4
409		1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-4-ol	0,66	381,4
410		N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-N-phenyl-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,85	387,4
411		{1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-2-yl}metanol	0,68	381,4
412		N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-N-propyl-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,8	353,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
413		4-(azepan-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,86	379,5
414		4-(3-metylpiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,89	379,5
415		4-(4-metylpiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,89	379,5
416		1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-3-carboxamit	0,66	408,5
417		4-(2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,74	349,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
418		4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,93	413,5
419		4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,91	413,5
420		4-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,87	399,5
421		2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1,3,3-trimetyl-6-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl]-1,7-naphtyridin	1	433,6
422		tert-butyl 1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-prolinat	0,88	451,5

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
423		N-metyl-N-(2-metylpropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,85	367,5
424		N-(3-flophenyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,87	405,4
425		4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,68	427,5
426		4-(3-fluoropiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,88	383,4
427		N-(2-flophenyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,96	405,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
428		1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-prolinamit	0,66	394,4
429		{1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-4-yl}metanol	0,75	395,5
430		4-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,85	395,5
431		N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,97	405,4
432		N-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-prolinamit	0,69	408,5

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên	Thời gian duy trì [phút]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
433		4-[4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,8	458,6
434		4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin	0,74	444,5
435		N-xyclopropyl-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	0,85	351,4
436		N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin	1,02	381,5
437		{1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-3-yl}metanol	0,79	395,5

Hợp chất nêu ở đề mục này được mô tả trong phần ví dụ được thử nghiệm trong các thử nghiệm sinh học đã được lựa chọn một hoặc nhiều lần. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình hoặc trị số trung vị, trong đó

•trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được chia cho số lần thử nghiệm, và

•trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị là trị số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình hoặc trị số trung vị được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Sự biểu hiện của ATR/ATRIP ở các tế bào HEK 293-6E:

ADN bổ trợ mã hóa trình tự protein của trình tự ATR người có chiều dài đầy đủ (Q13535) với nhãn Flag được dung hợp ở đầu tận cùng N cũng như ATRIP người có chiều dài đầy đủ (Q8WXE1) được tối ưu hóa sự biểu hiện ở các tế bào sinh vật nhân điển hình và được tổng hợp bởi kỹ thuật GeneArt Technology ở Life Technologies. Cả hai ADN bổ trợ đều mã hóa trình tự vị trí att ở đầu 5′ và 3′ để tạo dòng phụ vào vật truyền mục tiêu sau bằng cách sử dụng kỹ thuật Gateway Technology: pD-MamA (dẫn xuất nội bộ của vật truyền pEAK từ EdgeBioSystems nhưng với gen khởi đầu CMV) tạo ra sự dung hợp đầu tận cùng N của nhãn GST với gen được hợp nhất quan tâm; pD-MamB (dẫn xuất nội bộ của pTT5 do NRCC, Y. Durocher cung cấp) tạo ra sự dung hợp đầu tận cùng N của nhãn STREP II với gen được hợp nhất. Các ADN bổ trợ của ATR và ATR-DN được tạo dòng vào pD-MamA và ATRIP-FL được tạo dòng vào pD-MamB. Trình tự ADN bổ trợ của ATR được tối ưu hóa codon bao gồm nhãn GST được mô tả trong SEQ ID No. 1 của danh mục trình tự đính kèm, trình tự protein tương ứng của nó trong SEQ ID No. 3. Trình tự ADN bổ trợ của ATRIP được tối ưu hóa codon

bao gồm nhãn STREP II được mô tả trong SEQ ID No. 2, trình tự protein tương ứng của nó trong SEQ ID No. 4.

Sự biểu hiện đồng thời của ATR và ATRIP nhờ sự chuyển nhiễm tạm thời ở tế bào HEK293-6E:

Để chuyển nhiễm tạm thời các tế bào huyền phù HEK293-6E, thiết bị phản ứng sinh học Biostat Cultibag Bioreactor có thể tích nuôi cấy 5 L (thể tích ban đầu) trong túi nuôi cấy 20 L được sử dụng. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường F17 (Gibco, Invitrogen, Cat# 05-0092DK) có bổ sung các thành phần sau Pluronic F68 (10 mL/L dung dịch 10%, Gibco # 24040), Gluta-Max (20ml dung dịch 100x/L, L-Alanyl-Glutamin (200mM, Invitrogen #25030), G418 (nồng độ cuối 25µg/ml, PAA #P02-012). Điều kiện nuôi cấy được áp dụng là 37°C, tốc độ lắc là 18 vòng/phút, pH 7,0, pO2 55 %. Vào ngày chuyển nhiễm, dịch nuôi cấy tế bào đạt đến mật độ 1,6 x 10^6 tế bào/mL và độ sống sót là 99 %. Để điều chế dung dịch chuyển nhiễm, 4 mg plasmid mã hóa ATR, 1 mg plasmid mã hóa ATRIP và 10 mg PEI (Polyetylenimin, mạch thẳng, Polysciences # 23966, dưới dạng dung dịch gốc 1 mg/mL) được lần lượt bổ sung vào 500 mL môi trường F17 (không có thành phần bổ sung), trộn cẩn thận và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tiếp theo, dung dịch chuyển nhiễm được bổ sung vào 5 L dịch nuôi cấy tế bào trong túi nuôi cấy. Dịch nuôi cấy tế bào được ủ trong 5 h và sau đó 5 L môi trường F17 với các chất bổ trợ nêu trên được bổ sung và tốc độ lắc được tăng đến 19 rpm. 48 h sau khi chuyển nhiễm, tế bào được thu nhận bằng cách ly tâm (30 phút, 1000g, 15 °C) và viên kết tế bào được bảo quản ở -80 °C.

Tinh chế:

Tinh chế phức hợp ATR (Flag-Tag)/ATRIP(Strep-Tag) đạt được bằng sắc ký ái lực có sử dụng nhựa kháng FLAG (Sigma, #A220).

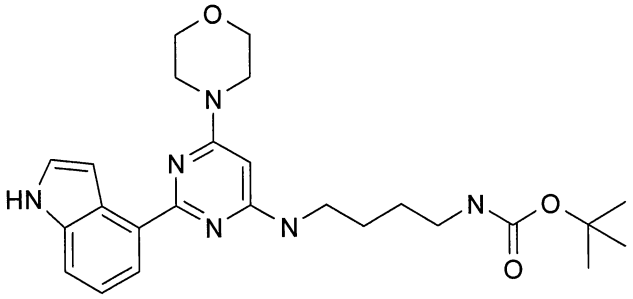
Tế bào được thu nhận bằng cách ly tâm (4000xg) và phân giải trong dung dịch đệm A (50mM Tris-HCl pH 7,5; 150mM NaCl, 5% Glycerol, 1mM Na3VO4, 1mM NaF, 10mM ß-glyxerophosphat, 1% Tween 20; 0,1% NP40; bao gồm EDTA) trong 1h ở 4°C. Tiếp theo, phần dịch nổi (20,000xg) được gắn kết với Flag-Agarose và được rửa giải sau vài bước rửa bằng cách sử dụng dung dịch đệm B (50mM Tris-HCl pH7,4;

150mM NaCl; 10% Glyxerin, 200µg/ml Flag Peptides do Sigma cung cấp, #F3290). Các phân đoạn rửa giải được chia làm nhiều phần nhỏ và được làm lạnh đột ngột bằng cách sử dụng nitơ lỏng. Nồng độ cuối của ATR trong chế phẩm cuối là 250µg/ml được tính tón dựa trên tỷ trọng bằng cách sử dụng BSA làm chất chuẩn trong gel được nhuộm Coomassie. Hiệu suất của ATRIP được đồng tinh chế là thấp hơn nhiều 1:1 so với ATR nhưng cần thiết đối với hoạt tính của ATR.

Chất đánh dấu A: 3',6'-bis(dimetylamino)-N-(4-{[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)-3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamit

Bước a:

tert-butyl (4-{[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)carbamat

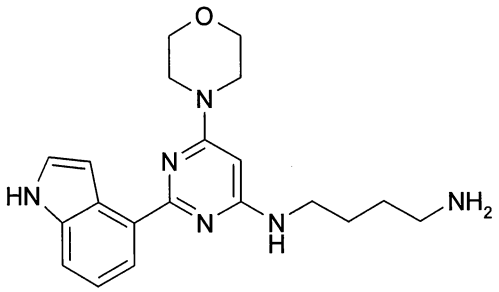


Chất ban đầu 4-[4-clo-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indol được tổng hợp theo tài liệu (WO2008/125833). Dung dịch chứa 4-[4-clo-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indol (980 mg, 3,11 mmol), diisopropyletylamin (805 mg, 1,09 ml, 6,23 mmol) và N-BOC-1,4-diaminobutan (879 mg, 4,67 mmol) trong 1-metyl-2-pyrolidinon (24,5 ml) được khuấy qua đêm ở 150°C. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Etyl axetat (50 ml) và nước muối (50 ml) được bổ sung, Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3x 50 ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp thô (độ tinh khiết 40%, 2,37g), hợp chất này được sử

dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước b:

N-[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]butan-1,4-diamin



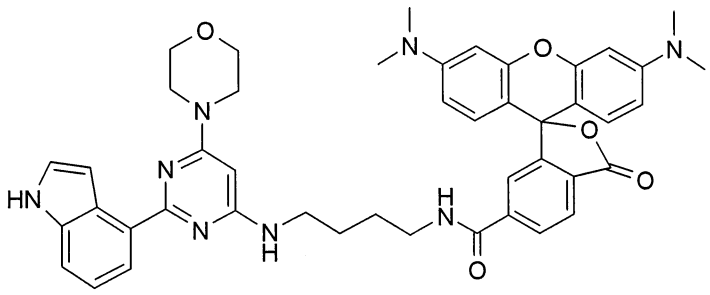
Tert-butyl (4-{[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}-butyl)carbamat (2,37 g, 2,03 mmol) được hòa tan trong HCl / dioxan (4M, 20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Etyl axetat (50 ml) và nước (50 ml) được bổ sung và các pha được tách riêng. Bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH (2N, 50 ml), độ pH của lớp nước được bazơ hóa và được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 ml). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulphat và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 77% (770 mg), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước c:

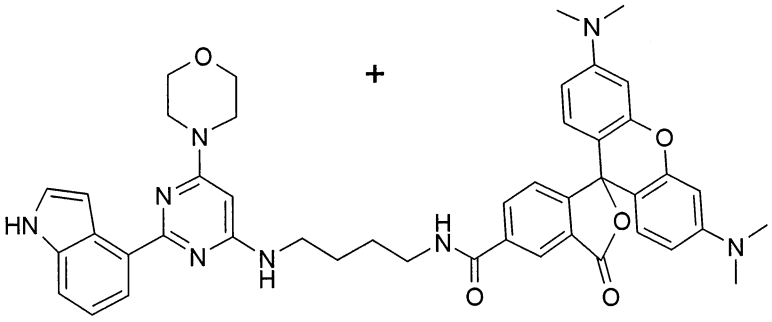
3',6'-bis(dimetylamino)-N-(4-{[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)-3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-6-carboxamit

và

3',6'-bis(dimetylamino)-N-(4-{[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino}butyl)-3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamit



Chất đồng phân 1



Chất đồng phân 2

N-[2-(1H-indol-4-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]butan-1,4-diamin (70 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL). DIPEA (74 µl, 0,43 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp gồm 5-carboxytetrametylrhodamin N-sucxinimidyl este có bán trên thị trường và 6-carboxytetrametylrhodamin N-sucxinimidyl este (75 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hai hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng HPLC điều chế ($H_2O(NH_4OH)/CH_3CN$: 85:15 đến 45:55).

Chất đồng phân 1 thu được với hiệu suất 22 % (25 mg). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,56 (4H), 2,92 (12H), 3,49 (4H), 3,69 (4H), 5,53 (1H), 6,48 (6H), 6,74 (1H), 7,06 (1H), 7,33 (2H), 7,43 (1H), 7,63 (1H), 8,03 (2H), 8,15 (1H), 8,71 (1H), 11,11 (1H).

Chất đồng phân 2 thu được với hiệu suất 34 % (31 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,67 (4H), 2,93 (12H), 3,38 (4H), 3,52 (4H), 3,71 (4H), 5,58 (1H), 6,47 (6H), 6,80 (1H), 7,09 (1H), 7,28 (1H), 7,36 (2H), 7,44 (1H), 8,02 (1H), 8,22 (1H), 8,44 (1H), 8,83 (1H).

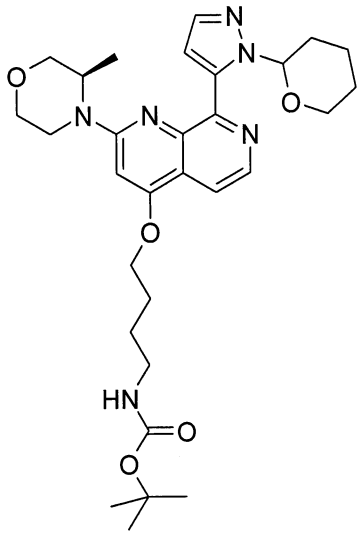
Chất đồng phân 2 được sử dụng làm phối tử cho thử nghiệm gắn kết ATR được

mô tả dưới đây.

Chất đánh dấu B: 3',6'-bis(dimetylamino)-N-[4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]-3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamit

Bước a:

tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat

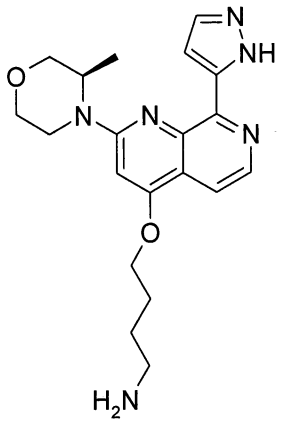


2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin-4-ol (0,41 g, 1,0 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (12 mL). 4-(Boc-amino)butyl bromua (0,53 g, 2,1 mmol, 2 đương lượng) và K_2CO_3 (0,72 g, 5,2 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Huyền phù được pha loãng bằng EtOAc và được lọc. Pha hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (gradient Hex/EtOAc 9/1 đến 100% EtOAc). Thu được sản phẩm mong muốn với hiệu suất 87% (0,52 g). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,14 - 1,24 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,41 - 1,69 (m, 5H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 3,03 (q, 2H), 3,10 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,73 (d, 3H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 6,01 - 6,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). LC-MS

(phương pháp A): m/z: $[M+H]^+$ = 567, R_t = 1,31 phút.

Bước b:

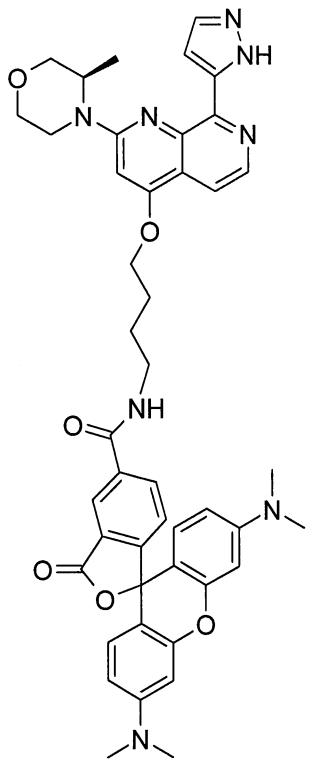
4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butan-1-amin



4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butan-1-amin (0,10 g, 0,18 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1,1 mL) và TFA được bổ sung (0,27 mL, 3,5 mmol, 20 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Tiếp theo, hỗn hợp được ngừng phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và huyền phù được lọc. Chất rắn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm và thu được hợp chất mong muốn mà không cần tinh chế thêm với hiệu suất định lượng. ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,27 (d, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,56 - 4,65 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,50 - 7,65 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 13,31 - 13,41 (m, 1H).

Bước c:

3',6'-bis(dimetylamino)-N-[4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]-3-oxo-3H-spiro[2-benzofuran-1,9'-xanten]-5-carboxamit



4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butan-1-amin (18 mg, 0,047 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (1mL). DIPEA (25 µL, 0,14 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp gồm 5-carboxytetrametylrhodamin N-sucxinimidyl este có bán trên thị trường và 6-carboxytetrametylrhodamin N-sucxinimidyl este (25 mg, 0,047 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào. Phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế ($H_2O(NH_4OH)/CH_3CN$: 85:15 to 45:55) và thu được hợp chất mong muốn với hiệu suất 49% (18 mg). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]: 1,26 (d, 3H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 2,94 (s, 12H), 3,46 (q, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 1H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 4,12 - 4,19 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,56 - 4,64 (m, 1H), 6,44 - 6,53 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,88 (t, 1H), 13,36 (br. s., 1H).

1. Thử nghiệm gắn kết ATR

Để xác định hợp chất thử nghiệm, protein ATR người với chiều dài đầy đủ được biểu hiện và được tinh chế cùng với ATRIP như đã nêu ở trên. Ngoài ra, hợp chất đánh dấu huỳnh quang (chất đánh dấu A hoặc B như đã nêu trên) được sử dụng làm phân tử đánh dấu. Phát hiện khả năng gắn kết của chất đánh dấu bằng phương pháp truyền năng lượng huỳnh quang phân giải theo thời gian (time-resolved fluorescence energy transfer- TR-FRET). Tác giả sáng chế sử dụng kháng thể kháng-GST-Terbium (CisBio) gắn kết với nhãn GST ở đầu tận cùng N của ATR-kinaza. Sự kích thích Terbium bằng ánh sáng có bước sóng 337 nm dẫn đến sự phát ánh sáng huỳnh quang với bước sóng 545 nm. Trong trường hợp phức hợp tetramer được hình thành (khángGST-Tb + GST-ATR + Strp2-ATRIP + chất đánh dấu), phần năng lượng sẽ được truyền từ Terbium đến nhóm huỳnh quang mà bản thân nó phát ra ánh sáng có bước sóng 570 nm. Sự thay thế chất đánh dấu phát huỳnh quang bằng hợp chất thử nghiệm dẫn đến sự giảm tín hiệu TR-FRET.

Để thử nghiệm, 50 nl dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được cô đặc 100 lần trong DMSO được hút vào đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ thể tích nhỏ màu đen (MTP, Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany). Để điều chế dung dịch tiến hành ATR, dung dịch gốc ATR/ATRIP được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm [50mM HEPES (pH 7,0), 10mM MgCl2, 1mM DTT, 0,01% (w/v) Igepal, 0,01% (w/v) BSA] đến nồng độ protein 4,2nM (nồng độ có thể thay đổi theo từng lô chế phẩm protein). Kháng thể kháng-GST-Tb được pha loãng đến 4,2 nM. Dung dịch tiến hành ATR được ủ trong 30 phút ở 22°C trước khi phân phối để tạo trước phức hợp gồm kháng-GST-Tb + GST-ATR + ATRIP. Tiếp theo, 3 µl dung dịch tiến hành ATR được bổ sung vào hợp chất thử nghiệm và hỗn hợp được ủ trong 10 phút ở 22°C để cho phép gắn kết trước hợp chất thử nghiệm vào ATR/ATRIP. Tiếp theo, 2 µl dung dịch chứa 100 nM chất đánh dấu A hoặc B trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào dung dịch tiến hành ATR. Hỗn hợp thu được được ủ trong 30 phút ở 22°C. Việc đo tín hiệu TR-FRET được thực hiện trong thiết bị đọc MTP có khả năng tương thích HTRF tiêu chuẩn (chẳng hạn BMG Pherastar) bằng cách ghi lại sự phát huỳnh quang ở bước sóng 545 nm và 570 nm sau khi kích thích ở 337-350 nm. Tỷ lệ giữa mức phát huỳnh quang ở 570 nm chia cho mức phát huỳnh quang ở 545 nm được tính toán để thu được tỷ lệ hợp lý. Dữ liệu thử nghiệm (các tỷ lệ hợp lý) được chuẩn hóa bằng cách sau: mẫu đối chứng dương tính chứa dung

dịch tiến hành ATR cộng với dung dịch chất đánh dấu A hoặc B (mức ức chế = 0 %), mẫu đối chứng âm tính chứa tất cả các thành phần ngoại trừ GST-ATR/ATRIP (mức ức chế = 100 %). Thông thường, hợp chất đượ phân tích trên cùng một MTP ở 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 µM đến 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM và 0,1 nM). Dãy pha loãng được chuẩn bị riêng biệt trước khi thử nghiệm theo lượng dung dịch được cô đặc 100 lần trong DMSO bằng cách pha loãng theo dãy nồng độ 1:3,4, hai mẫu giống hệt đối với mỗi nồng độ. Các trị số IC_{50} được tính toán bằng cách đưa vào mô hình bốn thông số có sử dụng phần mềm tiêu chuẩn (GraphPad prism hoặc phần mềm tương đương).

Bảng 7: Gắn kết ATR

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
1	3,68 E-8	2,39 E-8
2	9,52 E-8	3,83 E-8
3	5,69 E-8	3,87 E-8
4	6,17 E-8	4,35 E-8
5	6,43 E-8	3,41 E-8
6	6,86 E-8	
7	5,87 E-8	2,65 E-8
8	1,18 E-7	6,92 E-8
9	1,20 E-7	1,27 E-7
10	1,26 E-7	4,39 E-8
11	1,35 E-7	8,68 E-8
12	1,35 E-7	4,72 E-8
13	1,41 E-7	1,04 E-7
14	1,62 E-7	7,99 E-8
15	1,63 E-7	1,74 E-7
16	1,73 E-7	
17	1,85 E-7	1,17 E-7
18	2,28 E-7	7,51 E-8
19	2,93 E-7	1,81 E-7
20	8,16 E-7	3,20 E-7
21	1,90 E-7	
22	4,65 E-7	
23	4,43 E-7	
24	3,82 E-8	2,07 E-8
25	1,10 E-7	7,51 E-8
26	1,56 E-8	6,36 E-9
27	1,72 E-8	1,09 E-8
28	1,76 E-8	8,40 E-9

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
29	2,15 E-8	9,23 E-9
30	2,28 E-8	9,48 E-9
31	8,66 E-8	4,51 E-8
32	8,47 E-8	3,67 E-8
33	1,98 E-8	1,03 E-8
34	3,57 E-7	5,36 E-7
35	1,22 E-7	7,55 E-8
36	1,50 E-6	
37	1,70 E-7	1,27 E-7
38	5,02 E-7	4,05 E-7
39	6,01 E-8	3,53 E-8
40	1,25 E-7	9,90 E-8
41	3,39 E-7	2,30 E-7
42	4,84 E-7	5,33 E-7
43	4,93 E-7	2,58 E-7
44	5,43 E-7	3,27 E-7
45	2,93 E-7	
46	2,62 E-7	
47	1,39 E-6	
48	1,61 E-7	
49	2,00 E-7	
50	4,10 E-7	5,14 E-7
51	3,80 E-8	2,33 E-8
52	1,01 E-7	7,89 E-8
53	1,92 E-7	6,35 E-8
54	2,88 E-7	1,29 E-7
55	1,62 E-7	
56	7,51 E-7	3,24 E-7
57	2,30 E-7	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
58	4,13 E-7	6,15 E-7
59	7,30 E-7	1,25 E-6
60	2,41 E-8	1,57 E-8
61	7,09 E-7	5,03 E-7
62	9,97 E-7	7,07 E-7
63	8,07 E-8	3,07 E-8
64	2,74 E-8	
65	3,35 E-7	2,76 E-7
66	8,72 E-8	
67	1,00 E-6	1,27 E-6
68	5,89 E-7	4,72 E-7
69	5,34 E-9	
70	5,17 E-9	
71	5,65 E-9	
72	6,33 E-9	
73	6,71 E-9	
74	7,10 E-9	
75	6,97 E-9	
76	8,91 E-9	
77	8,92 E-9	
78	1,10 E-8	
79	1,20 E-8	
80	1,21 E-8	
81	1,43 E-8	
82	4,90 E-9	
83	5,38 E-9	
84	6,60 E-9	
85	1,19 E-8	
86	1,09 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
87	8,71 E-9	
88	1,53 E-8	
89	8,11 E-9	
90	1,06 E-8	
91	1,00 E-8	
92	1,37 E-8	
93	1,09 E-8	
94	1,37 E-8	
95	1,13 E-8	
96	1,27 E-8	
97	1,39 E-8	
98	1,31 E-8	
99	6,38 E-9	
100	1,65 E-8	
101	1,13 E-8	
102	1,23 E-8	
103	1,01 E-8	
104	1,41 E-8	
105	8,67 E-9	
106	1,31 E-8	
107	1,37 E-8	
108	1,15 E-8	
109	9,14 E-9	
110	1,35 E-8	
111	7,24 E-9	
112	4,74 E-9	
113	5,71 E-9	
114	7,35 E-9	
115	7,44 E-9	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
116	9,51 E-9	
117	8,16 E-9	
118	1,01 E-8	
119	1,17 E-8	
120	1,31 E-8	
121	1,74 E-8	
122	1,94 E-8	
123	2,13 E-8	
124	1,36 E-8	
125	1,72 E-8	
126	2,15 E-8	
127	2,55 E-8	
128	3,26 E-8	
129	3,53 E-8	
130	2,16 E-8	
131	2,31 E-8	
132	2,37 E-8	
133	2,70 E-8	
134	3,43 E-8	
135	3,29 E-8	
136	3,58 E-8	
137	2,60 E-8	
138	2,90 E-8	
139	4,17 E-8	
140	7,65 E-8	
141	3,86 E-7	
142	4,41 E-8	
143	2,77 E-8	
144	7,51 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
145	1,82 E-8	
146	3,57 E-8	
147	4,54 E-8	
148	4,79 E-8	
149	4,84 E-8	
150	5,03 E-8	
151	5,12 E-8	2,32 E-8
152	5,18 E-8	
153	5,47 E-8	
154	5,50 E-8	
155	6,33 E-8	
156	8,01 E-8	
157	9,18 E-8	
158	1,35 E-8	
159	1,65 E-8	
160	3,72 E-8	
161	6,26 E-8	
162	1,00 E-7	
163	1,07 E-7	
164	1,61 E-7	
165	2,24 E-7	
166	3,65 E-7	
167	4,08 E-7	
168	5,30 E-7	
169	1,15 E-7	
170	1,68 E-7	
171	9,47 E-8	
172	8,28 E-8	
173	2,05 E-7	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
174	2,13 E-7	
175	2,21 E-7	
176	2,23 E-7	
177	2,50 E-7	
178	3,77 E-7	
179	4,54 E-7	
180	4,87 E-7	
181	5,39 E-7	
182	6,32 E-7	
183	6,49 E-7	
184	7,63 E-7	
185	8,52 E-7	
186	6,74 E-8	
187	9,68 E-8	
188	2,51 E-7	
189	2,14 E-8	
190	9,50 E-9	
191	4,41 E-8	
192	1,15 E-7	
193	2,45 E-7	
194	3,76 E-8	
195	7,14 E-8	
196	7,26 E-8	
197	7,24 E-8	
198	2,93 E-7	
199	1,38 E-7	
200	8,69 E-8	
201	4,00 E-8	
202	7,83 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
203	1,13 E-8	
204	6,76 E-9	
205	4,93 E-8	
206	4,04 E-7	
207	5,42 E-7	
208	1,16 E-6	
209	3,85 E-7	
210	2,31 E-7	
211	5,47 E-7	
212	>2,00 E-5	
213	5,35 E-8	
214	1,76 E-7	
215	3,17 E-7	
216	8,44 E-8	
217	8,02 E-7	
218	1,18 E-8	
219	1,32 E-7	
220	3,24 E-8	
221	1,96 E-7	
222	5,02 E-8	
223	1,24 E-7	
224	5,21 E-8	
225	4,47 E-7	
226	1,14 E-6	
227	7,55 E-8	
228	3,01 E-8	
229	2,84 E-8	
230	3,17 E-8	
232	3,91 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
233	4,20 E-8	
234	2,92 E-8	
235	2,13 E-8	
236	2,82 E-8	
237	1,82 E-8	
238	3,45 E-8	
239	2,03 E-8	
240	3,00 E-8	
241	4,06 E-9	
242	9,59 E-8	
243	3,65 E-8	
244	1,59 E-7	
245	3,20 E-8	
246	6,80 E-8	
247	2,16 E-8	
248	2,41 E-8	
249	1,37 E-8	
250	6,62 E-9	
251	2,75 E-8	
252	6,45 E-9	
253	3,37 E-8	
254	4,48 E-8	
255	4,27 E-8	
256	5,62 E-8	
257	5,88 E-8	
258	7,66 E-9	
259	1,71 E-8	
260	2,81 E-8	
261	2,92 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
262	4,22 E-8	
263	1,93 E-8	
264	2,55 E-8	
265	7,46 E-8	
266	8,31 E-9	
267	1,01 E-6	
268	1,93 E-8	
269	1,27 E-8	
270	3,37 E-8	
271	4,16 E-8	
272	2,13 E-8	
273	1,40 E-8	
274	6,27 E-8	
275	3,04 E-7	
276	2,37 E-7	
277	7,82 E-8	
278	2,69 E-8	
279	2,93 E-7	
280	4,68 E-8	
281	1,36 E-8	
282	1,27 E-8	
283	3,37 E-8	
284	4,16 E-8	
285	5,09 E-7	
286	1,45 E-8	
287	6,75 E-7	4,61 E-7
288	3,45 E-7	
289	2,99 E-6	
290	1,19 E-6	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
291	8,37 E-8	
292	1,08 E-7	
293	3,28 E-7	
294	3,72 E-8	
295	1,13 E-7	
296	7,68 E-8	
297	1,19 E-7	
298	5,92 E-8	
299	5,52 E-8	
300	1,81 E-7	
301	2,16 E-8	
302	1,88 E-7	
303	8,61 E-8	
304	5,72 E-8	
305	1,33 E-7	
306	8,23 E-8	
307	1,89 E-7	
308	1,31 E-7	
309	1,46 E-7	
310	9,77 E-8	
311	3,76 E-7	
312	2,37 E-8	
313	2,90 E-8	
314	6,79 E-8	
316	5,32 E-8	
317	6,65 E-8	
318	3,06 E-8	
319	3,25 E-7	
320	4,68 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
321	4,44 E-8	
322	8,09 E-8	
324	7,77 E-8	
325	3,44 E-8	
326	7,32 E-8	
327	1,77 E-8	
328	2,96 E-7	
329	1,69 E-7	
330	9,13 E-8	
331	3,76 E-7	
332	6,81 E-8	
333	2,53 E-8	
334	5,81 E-8	
335	6,62 E-8	
336	1,20 E-7	
337	2,84 E-8	
338	1,03 E-7	
339	8,96 E-8	
340	3,35 E-8	
341	2,64 E-8	
342	2,77 E-6	
343	1,98 E-8	
344	1,74 E-7	
345	5,56 E-8	
346	1,40 E-7	
347	2,41 E-7	
348	5,53 E-8	
349	1,19 E-7	
350	1,62 E-7	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
351	1,54 E-7	
352	1,75 E-7	
353	2,42 E-7	
354	8,47 E-8	
355	4,84 E-7	
356	7,95 E-8	
357	5,35 E-8	
358	4,64 E-8	
359	8,55 E-8	
360	9,38 E-8	
361	5,22 E-8	
362	2,95 E-7	
363	1,91 E-7	
364	5,64 E-8	
365	1,03 E-7	
366	5,21 E-8	
367	2,15 E-7	
368	3,95 E-6	
369	1,15 E-7	
370	3,50 E-8	
371	1,22 E-7	
372	1,34 E-7	
373	3,81 E-8	
374	1,36 E-7	
375	8,94 E-7	
376	3,57 E-7	
377	2,99 E-6	
378	9,27 E-8	
379	6,98 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
380	1,46 E-6	
381	1,21 E-7	
382	1,99 E-7	
383	2,39 E-7	
384	8,92 E-8	
385	8,51 E-8	
386	1,73 E-7	
387	2,18 E-7	
388	7,91 E-8	
389	2,66 E-8	
390	6,63 E-7	
391	1,76 E-7	
392	4,43 E-8	
393	4,15 E-8	
394	1,19 E-7	
395	1,49 E-7	
396	1,74 E-7	
397	9,55 E-8	
398	1,20 E-7	
399	6,18 E-7	
400	3,00 E-7	
401	8,75 E-8	
402	2,99 E-7	
403	1,94 E-7	
404	4,24 E-7	
405	4,19 E-7	
406	3,64 E-7	
407	3,09 E-7	
408	6,51 E-8	

Ví dụ số	Gắn kết ATR (chất đánh dấu A) IC_{50} [M]	Gắn kết ATR (chất đánh dấu B) IC_{50} [M]
409	1,39 E-7	
410	1,53 E-7	
412	1,62 E-7	
413	2,79 E-7	
414	9,08 E-8	
415	3,27 E-8	
416	2,51 E-7	
417	1,07 E-6	
418	9,41 E-8	
419	1,18 E-7	
420	6,02 E-7	
421	1,79 E-6	
422	2,24 E-6	
423	8,39 E-8	
424	2,41 E-7	
425	1,00 E-6	
426	1,59 E-7	
427	1,12 E-7	
428	6,98 E-8	
429	4,48 E-8	
430	6,13 E-8	
431	3,47 E-8	
432	2,04 E-6	
433	4,16 E-8	
434	3,18 E-8	
435	6,51 E-8	
436	2,40 E-8	
437	1,18 E-7	

2. Thử nghiệm hoạt tính ATR

ATR kinaza phosphoryl hóa peptit được biotinyl hóa được tạo dẫn xuất từ Rad17 (trình tự: biotin-PEG2-ASELPASQPQPFS-amit, do Biosyntan GmbH, Berlin sản xuất). Thử nghiệm này xác định lượng peptit được phosphoryl hóa bằng phương pháp huỳnh quang phân giải theo thời gian (time-resolved fluorescence - TR-FRET). Streptavidin-XL665 (Cisbio, reference #610SAXLB), kháng thể đặc hiệu kháng-Rad17-phospho-serin 645 (do Imgenex/Biomol cung cấp, số tham chiếu #IMG-6386A, hoặc do Lifespan cung cấp, số tham chiếu #LS-C43028) và kháng thỏ-IgG-Europium (Perkin Elmer, số tham chiếu #AD0083) được dùng để phát hiện biotin-peptit được phosphoryl hóa, mà không phát hiện peptit không được phosphoryl hóa. Sự kích thích Europium bằng ánh sáng có bước sóng 337 nm dẫn đến sự phát ánh sáng huỳnh quang với bước sóng 620 nm. Trong trường hợp phức hợp phát hiện tetramer được tạo thành, một phần năng lượng sẽ truyền đến nhóm huỳnh quang Streptavidin-XL665, nhóm này phát ra ánh sáng ở bước sóng 665 nm. Peptit chưa được phosphoryl hóa không tạo ra sự phát sáng ở bước sóng 665nm, do không thể tạo thành phức hợp phát hiện cạnh tranh FRET.

Để thử nghiệm, 50 nl dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm được cô đặc 100 lần trong DMSO được hút vào đĩa vi chuẩn độ 384 lỗ thể tích nhỏ màu đen (MTP, Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany). Để điều chế dung dịch tiến hành ATR, dung dịch gốc ATR/ATRIP (biểu hiện và tinh chế: xem phần trên) được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm [50mM HEPES (pH 7,0), 10mM MgCl2, 1mM dithiothreitol (DTT), 0,01% (w(v) Igepal, 0,2% (w/v) gama globulin bò (bovine gamma globulin- BGG)] đến nồng độ protein 10nM (nồng độ có thể thay đổi theo từng lô chế phẩm protein). Dung dịch tiến hành cơ chất được điều chế bằng cách pha loãng peptit Rad17 đã được biotinyl hóa đến nồng độ 0,5µM cùng với ATP đến nồng độ 20µM trong dung dịch đệm thử nghiệm. Dung dịch tiến hành dừng phản ứng/phát hiện được điều chế chứa 50mM Hepes pH 7,0, 0,15 % (w/v) albumin huyết thanh bò (BSA), 150mM EDTA, 200nM Streptavidin-XL665, 2,5nM kháng phospho Rad17-pS645 (IMG-6386A) và 1,5 nM anti-Rabbit-IgG-Eu. Lượng kháng thể phụ thuộc vào lượng cần dùng và được tối ưu hóa bằng cách thay đổi hoạt tính của lượng cần dùng. Tất cả dung dịch được giữ ở 20°C.

Trước tiên, 2,5 µl dung dịch tiến hành ATR được phân phối vào các lỗ của MTP chứa hợp chất thử nghiệm. Sau 10 phút ủ sơ bộ để cho phép hợp chất gắn kết với ATR, 2,5 µl dung dịch tiến hành cơ chất được phân phối vào các lỗ. Sau 180 phút, 5 µl dùng dịch dừng phản ứng/dung dịch phát hiện được phân phối vào các lỗ. Hỗn hợp thu được được ủ trong 60 phút ở 20°C. Thực hiện đo tín hiệu TR-FRET trong thiết bị đọc MTP tương thích HTRF tiêu chuẩn (chẳng hạn BMG Pherastar hoặc Perkin Elmer ViewLux) bằng cách ghi lại sự phát huỳnh quang ở 620 nm và 665 nm sau khi kích thích ở 337-350 nm. Tỷ lệ giữa mức phát huỳnh quang ở 665 nm chia cho mức phát huỳnh quang ở 620 nm được tính toán để thu được tỷ lệ hợp lý. Dữ liệu thử nghiệm (các tỷ lệ hợp lý) được chuẩn hóa bằng cách sau: mẫu đối chứng dương tính bao gồm dung dịch tiến hành ATR + dung dịch cơ chất (mức ức chế = 0 %), mẫu đối chứng âm tính chứa cùng các chất phản ứng, nhưng dung dịch tiến hành ATR được thay bằng dung dịch đệm thử nghiệm (mức ức chế = 100 %). Thông thường, hợp chất được thử nghiệm trên cùng một MTP ở 11 nồng độ khác nhau nằm trong khoảng từ 20 µM đến 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM và 0,1 nM). Các dung dịch pha loãng theo dãy nồng độ được điều chế riêng rẽ trước khi thử nghiệm theo lượng dung dịch được cô đặc 100 lần trong DMSO bằng cách pha loãng theo dãy nồng độ 1:3,4, hai mẫu giống hệt cho mỗi nồng độ. Các trị số IC_{50} được tính toán bằng cách đưa vào mô hình 4 thông số với phần mềm tiêu chuẩn (GraphPad prism hoặc phầm mềm tương đương).

3. Thử nghiệm tăng sinh

Các tế bào khối u người (bảng 8) thu được trước tiên từ Cơ quan sưu tập chủng giống của Mỹ (American Type Culture Collection - ATCC), Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Cơ quan sưu tập vi sinh vật và giống cấy tế bào của Đức - DSMZ - German Collection of Microorganisms and Cell Cultures), hoặc Epo GmbH Berlin.

Các tế bào sinh trưởng bám dính (HeLa, HeLa-MaTu-ADR, HT-144, Lovo, HT-29, NCI-H460, DU145, Caco2, B16F10) được cấy với mật độ 1500–4000 tế bào/thời điểm xác định, tùy thuộc vào tốc độ sinh trưởng của dòng tế bào, trong đĩa đa chuẩn độ 96 lỗ trong 200 µl môi trưởng sinh trưởng (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-glutamin,

10% huyết thanh bào thai bò). Sau 24 giờ, các tế bào từ một đĩa (đĩa zero) được nhuộm bằng tím tinh thể (xem dưới đây), trong khi môi trường của các đĩa khác được thay thế bằng môi trường nuôi cấy sạch (200 µl) mà các chất thử nghiệm được bổ sung vào đó ở các nồng độ khác nhau (0 µM, và cũng như nồng độ nằm trong khoảng 0,001–10 µM; nồng độ cuối của dung môi dimetyl sulphoxit là 0,1 hoặc 0,5%). Các tế bào được ủ trong 4 ngày với sự có mặt của các chất thử nghiệm. Sự tăng sinh tế bào được xác định bằng cách nhuộm tế bào bằng tím tinh thể: các tế bào được cố định ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút bằng cách bổ sung 20 µl dung dịch glutaraldehyt nồng độ 11% /thời điểm xác định. Sau khi rửa tế bào đã cố định ba lần bằng nước, các đĩa được làm khô ở nhiệt độ trong phòng. Tế bào được nhuộm bằng cách bổ sung 100 µl dung dịch tím tinh thể nồng độ 0,1%/thời điểm đo (độ pH được điều chỉnh đến pH 3 bằng cách bổ sung axit axetic). Sau khi rửa tế bào ba lần bằng nước, các đĩa được làm khô ở nhiệt độ trong phòng. Thuốc nhuộm được hòa tan bằng cách bổ sung 100 µl dung dịch axit axetic 10%/thời điểm xác định. Độ hấp thụ được xác định nhờ phương pháp trắc quang ở chiều dài bước sóng là 595 nm. Sự thay đổi về sự sinh trưởng tế bào theo phần trăm được tính toán bằng cách chuẩn hóa các trị số đo được theo các trị số hấp thụ của đĩa zero (=0%) và độ hấp thụ của các tế bào chưa được xử lý (0 µM) (=100%). Các trị số IC_{50} được xác định bằng cách đưa vào mô hình bốn thông số.

Tế bào sinh trưởng trong huyền phù (GRANTA-519, Jeko-1) được cấy với mật độ tế bào là 2000–4000 tế bào/thời điểm xác định, tùy thuộc vào tốc độ sinh trưởng của dòng tế bào, trong đĩa đa chuẩn độ 96 lỗ, đáy bằng trong suốt, thành màu đen trong 100 µl môi trường sinh trưởng (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-glutamin, 10% huyết thanh bào thai bò). Sau 24 giờ, mật độ tế bào được xác định trong một đĩa (đĩa zero) bằng cách bổ sung 60 µl dung dịch CTG (dung dịch Promega Cell Titer-Glo (số catalog G755B và G756B))/thời điểm đo, sau đó ủ trong 2 phút, tiếp sau là 10 phút lắc (trong bóng tối) và đo sự phát quang (VICTOR V, Perkin Elmer).

Đối với các đĩa thử nghiệm, các chất thử nghiệm được điều chế ở các nồng độ khác nhau (0 µM, và cũng như nồng độ nằm trong khoảng 0,001–10 µM; nồng độ cuối của dung môi dimetyl sulphoxit là 0,1 hoặc 0,5%) dưới dạng dung dịch được cô đặc 3x trong môi trường sinh trưởng mới. Mỗi phần phân ước 50 µl được bổ sung vào huyền

phù chứa tế bào và tế bào được ủ trong 4 ngày với sự có mặt của các chất thử nghiệm. Sau đó, mật độ tế bào được xác định bằng cách sử dụng dung dịch CTG như đã nêu trên và trị số IC_{50} được tính toán bằng cách đưa vào phương trình bốn tham số.

Các chất được kiểm tra trong các dòng tế bào sau, mà bằng cách nêu làm ví vụ, là các chỉ định đặc hiệu (bảng 8).

Bảng 8: Danh sách các dòng tế bào được kiểm tra trong thử nghiệm tăng sinh.

Chỉ định khối u	**Dòng tế bào**	**Nguồn**
Ung thư cổ	HeLa HeLa-MaTu-ADR (kháng đa thuốc)	DSMZ ACC-57 Epo GmbH
Ung thư ruột kết & ung thư kết tràng-trực tràng	Lovo HT29 Caco-2	DSMZ ACC-500 DSMZ ACC-299 DSMZ ACC-169
U lympho, tế bào vỏ đại não	GRANTA-519 Jeko-1	DSMZ ACC-342 DSMZ ACC-553
U hắc tố, ác tính	HT-144 B16F10	ATCC HTB-63 ATCC CRL-6475
Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ	NCI-H460	ATCC HTB-177
Ung thư tuyến tiền liệt (không phụ thuộc hormon)	DU145	DSMZ ACC-261

Kết quả của thử nghiệm tăng sinh chứng minh hiệu quả của hợp chất thử nghiệm ở các tế bào khối u người được kiểm tra. Dữ liệu này gợi ý có thể sử dụng hợp chất thử nghiệm trong các loại khối u được kiểm tra.

Bảng 9: Mức ức chế sự tăng sinh của các tế bào HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 và B16F10 bởi hợp chất theo sáng chế, được xác định như đã nêu dưới đây. Tất cả các trị số IC_{50} (nồng độ ức chế ở mức 50% tác dụng tối đa) được biểu thị

bằng M, "n. T." có nghĩa là hợp chất này không được thử nghiệm trong thử nhiệm tương ứng.

①: Ví dụ số

②: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào HeLa

③: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào HeLa-MaTu-ADR

④: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào NCI-H460

⑤: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào DU145

⑥: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào Caco-2

⑦: Mức ức chế sự tăng sinh tế bào B16F10

Bảng 9: Mức ức chế sự tăng sinh

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
3	2,77 E-6					
5		> 3,00 E-6	6,41 E-7	3,68 E-7	2,19 E-6	2,98 E-6
6	1,49 E-6					
7	1,33 E-6	2,31 E-6 > 1,00 E-5 8,97 E-6	1,02 E-6	1,59 E-6	5,95 E-6	2,98 E-6
8	2,26 E-6	> 3,00 E-6	9,09 E-7	2,05 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
9	1,01 E-6					
10	4,96 E-7	1,30 E-6	4,47 E-7	8,27 E-7	1,46 E-6	2,98 E-6
11	> 1,00 E-5 3,05 E-6 2,28 E-6					
14	1,99 E-6					
15	1,41 E-6	> 3,00 E-6	5,28 E-7	8,17 E-7	1,72 E-6	> 3,00 E-6
24		3,41 E-6	3,78 E-7	1,35 E-6	8,33 E-7	3,65 E-6
26	2,96 E-7	> 1,00 E-6	5,86 E-7	7,25 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
27	3,55 E-7					
28	3,16 E-7					
29	3,94 E-7	4,98 E-7	2,43 E-7	2,91 E-7	5,77 E-7	1,58 E-6
30	5,12 E-7	> 3,00 E-6	2,93 E-7	3,25 E-7	2,89 E-6	1,37 E-6
31	1,25 E-6	> 3,00 E-6	6,85 E-7	1,11 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
32	1,56 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6 1,95 E-6	1,84 E-6	> 3,00 E-6	> 3,00 E-6
33		> 3,00 E-6	2,69 E-7	1,01 E-6	6,53 E-7	1,08 E-6
34	1,02 E-6	> 3,00 E-6	1,63 E-6	2,39 E-6	4,99 E-6	> 3,00 E-6
37	5,08 E-6					

39	1,05 E-6		4,00 E-7	8,37 E-7		
40	2,72 E-6	2,26 E-6	6,72 E-7	1,15 E-6	1,97 E-6	2,82 E-6 > 3,00 E-6
43	3,88 E-6					
44	1,01 E-6	> 1,00 E-5	2,01 E-6	4,45 E-6	7,69 E-6	> 1,00 E-5
50	> 1,00 E-5 > 1,00 E-5					
51	1,23 E-6	1,80 E-6	3,91 E-7	8,95 E-7	2,93 E-6	> 3,00 E-6
53	1,41 E-6					
57		6,98 E-6 > 3,00 E-6	3,74 E-7	1,56 E-6	5,51 E-7 > 3,00 E-6	6,32 E-6 > 3,00 E-6
60	9,98 E-7	2,17 E-6	6,91 E-7	7,30 E-7	1,98 E-6	> 3,00 E-6
62	1,64 E-7	> 3,00 E-6 1,13 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 2,29 E-7	< 3,00 E-8 > 3,00 E-6	1,31 E-7 2,18 E-5 > 3,00 E-6
63		1,53 E-6	3,08 E-7	9,15 E-7	1,54 E-6	2,19 E-6
64		1,17 E-6	9,23 E-8	5,06 E-7	8,44 E-7	8,76 E-7
66		8,90 E-6 > 3,00 E-6	1,27 E-7	7,26 E-7 > 3,00 E-6	3,35 E-6	2,98 E-6
69	1,91 E-7					
70	2,01 E-7					
71	1,67 E-7					
72	2,00 E-7					
73	1,81 E-7	1,79 E-6	5,90 E-8	7,48 E-7	6,31 E-7	6,04 E-7
74	2,03 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
75	2,71 E-7					
76	9,68 E-7					
77	2,54 E-7					
78	6,55 E-7					

79	3,03 E-7	2,30 E-6	9,37 E-8	6,56 E-7	8,68 E-7	1,06 E-6
80	1,87 E-7					
81	2,45 E-7					
82	5,29 E-7					
83	3,31 E-7					
84	1,30 E-7					
85	4,38 E-7					
87	5,43 E-7					
88	1,57 E-7	2,91 E-7	8,17 E-8	1,04 E-7	2,86 E-7	4,98 E-7
89	1,42 E-7					
90	9,20 E-8					
91	1,08 E-7					
92	1,17 E-7					
93	1,79 E-7					
94	2,68 E-7					
95	2,11 E-7					
96	1,69 E-7					
97	2,52 E-7					
98	4,40 E-7					
99	4,00 E-7					
100	9,50 E-7					
101	3,41 E-7					
102	6,04 E-7					
103	3,74 E-7					
104	4,99 E-7					
105	1,00 E-6					
106	4,34 E-7					
107	3,06 E-7					
108	4,56 E-7					
109	2,98 E-7					

110	2,06 E-7					
111	1,56 E-7	2,26 E-7	6,50 E-8	1,10 E-7	2,37 E-7	7,11 E-7
112	9,95 E-8					
113	1,22 E-7					
114	1,77 E-7					
115	1,99 E-7					
116	2,84 E-7					
117	2,25 E-7					
118	1,71 E-7					
119	4,25 E-7					
120	3,54 E-7					
121	3,52 E-7					
122	7,06 E-7					
123	4,31 E-7					
124	1,56 E-7					
125	7,05 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	5,61 E-7 5,41 E-7	7,12 E-7 7,64 E-7	> 3,00 E-6 2,63 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
126	1,70 E-7	5,95 E-7	8,84 E-8	9,40 E-8	3,40 E-7	9,06 E-7
127	5,78 E-7					
128	7,70 E-7					
129	6,86 E-7					
130	3,74 E-7					
131	3,49 E-7					
132	5,07 E-7					
133	1,07 E-6					
134	1,53 E-6					
135	1,82 E-6					
136	5,75 E-7					
137	3,83 E-7	7,91 E-7	1,53 E-7	1,46 E-7	5,49 E-7	7,79 E-7
138	6,19 E-7					

139	1,37 E-6					
142	1,59 E-6					
143	5,43 E-7					
144	> 3,00 E-6					
145	2,48 E-7	5,22 E-7	9,06 E-8	3,05 E-8	4,92 E-7	1,09 E-6
146	1,11 E-6					
147	9,53 E-7					
148	8,05 E-7					
151	9,21 E-7	2,15 E-6	6,73 E-7	1,90 E-6	2,05 E-6	2,13 E-6
152	6,71 E-7					
153	7,59 E-7					
155	9,59 E-7					
156						
157	8,72 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
158	3,28 E-7					
159	6,16 E-8					
160	4,51 E-7					
161	5,88 E-7					
162	1,22 E-6					
169	7,31 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	2,62 E-6 5,62 E-7	2,82 E-6 5,91 E-7	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
170	2,41 E-6					
172	2,10 E-6					
173	> 3,00 E-6					
176	2,52 E-6					
177	> 3,00 E-6					
178	> 3,00 E-6					
179	> 3,00 E-6					
185	> 3,00 E-6					

186	7,89 E-7					
189	1,01 E-6					
190	3,34 E-7					
191	2,12 E-6					
194	8,92 E-7					
195	3,01 E-6					
196	1,02 E-6	> 3,00 E-6	2,91 E-7	1,44 E-7	8,69 E-7	1,47 E-6
197	1,01 E-6	> 3,00 E-6	5,16 E-7	1,29 E-7	> 3,00 E-6	2,96 E-6
198	> 3,00 E-6					
199	8,57 E-7	9,65 E-7	3,20 E-7	2,44 E-7	7,08 E-7	> 1,00 E-6
200	1,96 E-6					
201	> 3,00 E-6					
202	1,53 E-6					
203	9,98 E-7					
204	5,68 E-7					
205	6,72 E-7	1,49 E-6	2,19 E-7	6,52 E-7	1,24 E-6	1,70 E-6
213	> 3,00 E-6					
214	> 3,00 E-6					
215	> 3,00 E-6					
216	1,01 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	1,11 E-6 1,02 E-6	1,66 E-6 1,33 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6	> 3,00 E-6 > 3,00 E-6
218	3,00 E-7					
219	2,98 E-6					
220	6,04 E-7	9,93 E-7	3,03 E-7	3,34 E-7	> 1,00 E-6	> 1,00 E-6
221	> 3,00 E-6					
222	9,75 E-7					
227	1,94 E-6					
228	2,25 E-7	5,94 E-7	2,33 E-7	3,13 E-7	6,37 E-7	2,60 E-6
229	4,47 E-7					
230	3,80 E-7					

232	3,41 E-7					
233	1,80 E-7					
234	1,21 E-6					
235	9,50 E-7					
236	7,92 E-7					
237	5,28 E-7					
238	1,18 E-6					
239	1,13 E-6					
241	1,71 E-7					
242	8,11 E-7					
243	3,60 E-7					
245	3,43 E-7					
246	2,84 E-6					
247	2,28 E-7					
248	4,51 E-7					
249	4,09 E-7					
250	1,16 E-7					
251	8,00 E-7					
252	2,22 E-7					
253	5,58 E-7					
254	3,12 E-7					
255	4,58 E-7					
258	2,63 E-7					
259	4,97 E-7					
260	4,85 E-7					
261	4,20 E-7					
262	4,71 E-7					
263	3,32 E-7					
264	1,98 E-7					
266	1,54 E-7					

267	2,97 E-6					
268	4,15 E-7					
269	4,05 E-7					
270	5,65 E-7					
271	1,33 E-6					
272	6,48 E-7					
273	9,99 E-7					
274	6,10 E-7					
277	4,01 E-7					
278	1,68 E-7					
280	4,17 E-7					
281	2,59 E-7					
282	1,18 E-6					
283	1,46 E-7					
284	8,52 E-7					
286	2,93 E-7	8,82 E-7	7,56 E-8	4,86 E-8	5,29 E-7	5,86 E-7
291	1,52 E-6					
292	2,64 E-6					
294	2,45 E-6					
296	2,74 E-6					
298	2,44 E-6					
299	> 3,00 E-6					
301	2,82 E-6					
303	> 3,00 E-6					
304	> 3,00 E-6					
306	> 3,00 E-6					
310	> 3,00 E-6					
312	> 3,00 E-6					
313	2,54 E-6					
314	> 3,00 E-6					

316	> 3,00 E-6					
317	2,98 E-6					
318	2,00 E-6					
320	> 3,00 E-6					
321	> 3,00 E-6					
322	> 3,00 E-6					
323	2,22 E-6					
324	2,42 E-6					
325	9,99 E-7					
326	2,92 E-6					
327	1,89 E-6					
330	> 3,00 E-6					
332	> 3,00 E-6					
333	> 3,00 E-6					
334	> 3,00 E-6					
335	2,96 E-6					
337	1,71 E-6					
339	> 3,00 E-6					
340	2,95 E-6					
341	1,59 E-6					
343	1,71 E-6					
345	> 3,00 E-6					
348	6,13 E-7	9,40 E-7	3,99 E-7	5,18 E-7	8,22 E-7	2,22 E-6
349	> 3,00 E-6					
350	> 3,00 E-6					
351	3,00 E-6					

4. Thử nghiệm phospho-H2AX

Phospho-Ser139 Histone H2AX (còn được biết đến như là 2AX, UniProtKB/Swiss-

Prot P16104) là dấu ấn sớm ở tế bào đối với đáp ứng tổn thương ADN. Cụ thể, H2AX bị phosphoryl hóa bởi ATR nhờ stress trong quá trình sao chép ADN. Tế bào ung thư tuyến ruột kết- trực tràng ở người HT-29, đầu tiên thu được từ DSMZ, được cấy với mật độ 12000 tế bào/thời điểm xác định vào đĩa đa chuẩn độ 96 lỗ, đáy bằng trong suốt, thành màu đen trong 100 µl môi trường sinh trưởng (DMEM/HAMS F12, 2 mM L-glutamin, 10% huyết thanh bào thai bò). Sau 24 giờ, các chất thử nghiệm được bổ sung ở các nồng độ khác nhau (0 µM, cũng như nồng độ nằm trong khoảng 0,001–10 µM, mỗi nồng độ bốn mẫu; nồng độ cuối của dung môi dimetyl sulphoxit là 0,1%). Sau đó bổ sung dung dịch hydroxyure để đạt được nồng độ cuối là 2,5 mM và thể tích thử nghiệm cuối là 200 µL. Một đĩa đối chứng được để không xử lý và được thực hiện thử nghiệm song song tiếp theo. Tế bào được ủ trong 30 phút ở 37°C. Tiếp theo, môi trường sinh trưởng được làm bay hơi cẩn thận và tế bào được cố định bằng 50 µL metanol đã được làm lạnh trên đá/lỗ trong 15 phút. Tế bào được rửa một lần bằng 100 µL PBS/lỗ, sau đó ủ với 50 µL dung dịch đệm phong bế (Liqor, 927-40000) /lỗ trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, tế bào được ủ với 50 µL kháng thể kháng-phospho-H2AX (Ser 139) (Merck Millipore, dòng JBW301, 05-636) đợc pha loãng theo tỷ lệ 1:500 trong dung dịch đệm phong bế/lỗ trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng (hoặc qua đêm ở 4°C). Tế bào được rửa ba lần bằng 100 µL PBS/lỗ, sau đó ủ với 50 µL dung dịch chứa kháng thể ở lừa kháng IgG ở chuột được tiếp hợp với Alexa Fluor 488 (Life Technologies, A-21202) đã được pha loãng trong TBST theo tỷ lệ 1:500/lỗ trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng và được bảo vệ khỏi ánh sáng. Sau khi tế bào được rửa ba lần bằng 100 µL PBS/lỗ, các lỗ được nạp 100 µL PBS và xác định mức phát huỳnh quang bằng cách sử dụng thiết bị đếm dòng tế bào bằng cách quét laze Acumen (TTP Labtech). Sự thay đổi hàm lượng phospho-H2AX gây ra do hydroxy ure theo phần trăm được tính toán bằng cách chuẩn hóa các trị số đo được đối với trị số mức phát huỳnh quang của các lỗ đối chứng chưa được xử lý (=0%) và trị số mức phát huỳnh quang của các lỗ đối chứng chứa hydroxy ure mà không chứa hợp chất thử nghiệm (0 µM, =100%). Các trị số IC_{50} được xác định bằng cách đưa vào mô hình bốn thông số.

5. Thử nghiệm thấm Caco-2

Các tế bào Caco-2 (được mua từ DSMZ Braunschweig, Germany) được cấy với mật

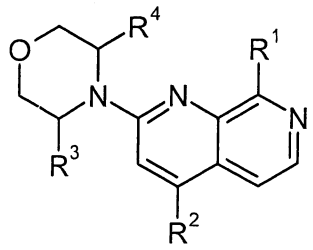
độ 4,5 x 104 tế bào trên một lỗ vào các đĩa lồng 24 lỗ, cỡ khe lỗ 0,4µm, và được sinh trưởng trong 15 ngày trong môi trường DMEM được bổ sung 10% huyết thanh thai bò, 1% GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml penixilin, 100µg/ml streptomyxin (GIBCO) và 1% axit amin không thiết yếu (100 x). Các tế bào được duy trì ở 37°C trong khí quyển chứa 5% CO2 đã được làm ẩm. Môi trường được thay đổi mỗi 2-3 ngày. Trước khi tiến hành thử nghiệm thấm qua, môi trường nuôi cấy được thay bằng dugn dịch đệm vận chuyển FCS-khoogn chứa hepes-cacbonat (pH 7,2). Để đánh giá tính nguyên vẹn của lớp đơn, điện trở qua biểu mô (transepithelial electrical resistance- TEER) được đo. Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan sơ bộ trong DMSO và bổ sung vào vùng đỉnh hoặc vùng đáy với nồng độ cuối là 2µM. Trước và sau 2 giờ ủ ở 37°C, các mẫu được lấy từ cả hai vùng. Phân tích hàm lượng hợp chất được thực hiện sau khi kết tủa với metanol bằng phương pháp phân tích LC/MS/MS. Mức độ thấm (Papp) được tính theo hướng từ đỉnh đến đáy (A → B) và từ đáy đến đỉnh (B → A). Mức độ thấm biểu kiến được tính bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$Papp = (Vr/Po)(1/S)(P2/t)$$

Trong đó Vr là thể tích môi trường trong khoang chứa, Po là diện tích đỉnh đo được của thuốc thử nghiệm trong khoang cho ở t=o, S là diện tích bề mặt của đơn lớp, P2 là diện tích đỉnh đo được của thuốc thử nghiệm trong khoang nhận sau 2 giờ ủ, và t là thời gian ủ. Tỷ số thoát từ đáy (B) đến đỉnh (A) được tính bằng cách chia Papp B-A cho Papp A-B. Ngoài ra, mức thu hồi hợp chất cũng được tính. Hợp chất tham chiếu được phân tích song song để làm mẫu đối chứng thử nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

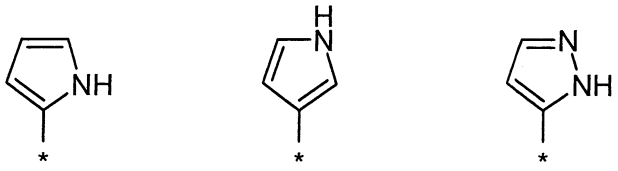
1. Hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc $-(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)$ NR^7R^8, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, -

((SO)=NR^{11})R^{10}, -N=(SO)R^9R^{10}, -(PO)$(OR^7)_2$, -(PO)$(OR^7)R^{10}$, -(PO)$(R^{10})_2$ hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi nhóm heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

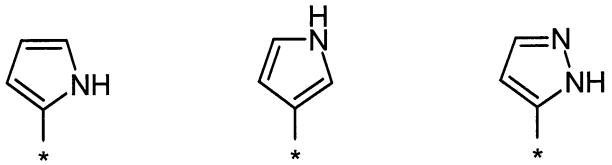
R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -(CO)OR^7 hoặc -(CO)NR^7R^8;

hoặc chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, N-oxit, hydrat, solvat, hoặc muối của hợp chất này, hoặc hỗn hợp của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc $-(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkenyl phenyl có 4 đến 6 cạnh, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $-NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)$ NR^7R^8, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$,$-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi nhóm heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_6-alkyl; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý chứa một nguyên

tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -(CO)OR^7 hoặc -(CO)NR^7R^8.

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

4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]-naphtyridin-4-yl]phenyl-N-etoxycacbonyl-S-metylsulphoximit

4-[(2-(morpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-S-metylsulphoximit

4-[6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

4-[4-(N,S-dimetylsulfonimidoyl)phenyl]-2-[morpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]-

naphtyridin

4-(2-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin hydroclorua

dimetyl {4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}-phosphonat

4-isopropenyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

4-[4-(S-etylsulfonimidoyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-[2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-N-etoxycacbonyl-S-metylsulphoximit

4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin

4-[5-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

4-xyclopropyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

3-[(2-(morpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-S-metylsulphoximit

4-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua

4-[2-(metylsulfonyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2(1H)-on

5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2(1H)-on

4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-{4-[S-(propan-2-yl)sulfonimidoyl]phenyl}-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metansulphonylphenyl)-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-4-phenyl-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

4-(3-metansulphonylphenyl)-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

4-xyclopropyl-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin

4-[2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]-phenyl-S-metylsulphoximit

3-[2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]phenyl-S-metylsulphoximit

4-metansulphonyl-2-(morpholin-4-yl)-8-[2-(tetrahydropyran-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril

2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(-2H-pyrazol-3-yl]-[1,7]naphtyridin-4-cacbonitril

2-morpholin-4-yl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-carboxamit

4-metansulphonylmetyl-2-morpholin-4-yl-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

[2-(morpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin-4-yl]metanol

4-(1-metansulphonylxyclopropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(2H-pyrazol-3-yl)-[1,7]-naphtyridin

4-isopropoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-8-(1H-pyrol-2-yl)-1,7-naphtyridin

4-[3-(S-metylsulfonimidoyl)propoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-etoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

4-metoxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

2-metyl-1-{[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]oxy}propan-2-ol

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-1,7-naphtyridin

3-{[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]oxy}-dihydrofuran-2(3H)-on

4-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metoxy]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-benzyloxy-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

4-isopropoxy-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

tert-butyl [4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)butyl]carbamat

4-metoxy-2-((R)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

tert-butyl [3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propyl]carbamat

2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-oxy)etanamin

tert-butyl [2-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)etyl]carbamat

4-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-

oxy)butan-1-amin

2-[(3R,5S)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R,5R)-3,5-dimetylmorpholin-4-yl]-4-isopropoxy-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin hydroclorua

4-clo-2-morpholin-4-yl-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(metylsulfanyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1,4λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit

4-{[dimetyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperazin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-isopropoxy-2-((S)-3-metylmorpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-3-yl)-[1,7]naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-yloxy)-8-(1H-pyrol-3-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

4-(2,3-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-

pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-flo-4-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-flo-2-[2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

4-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-flophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-1,3-thiazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[4-metyl-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-flo-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

(1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}piperidin-4-yl)metanol

N-xyclopropyl-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-flo-4-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-flo-6-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-flo-2-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-2-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-2-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-3-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-clo-2-thienyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metyl-3-thienyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metylpiperidin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-metyl-6-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-metyl-6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[1-etyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

metyl 5-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrol-2-carboxylat

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2-thiazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N,N-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin

4-(2,4-diflophenyl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

etyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat

4-{[dietyl(oxido)-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

isobutyl metyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-

naphtyridin-4-yl}phosphinat

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}propan-2-ol

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pentan-3-ol

4-(5-clopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

5-flo-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin

4-[2-flo-3-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-flo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[3-(metoxymetyl)-5-metyl-1,2-oxazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}tetrahydro-1H-1λ^4-thiophen-1-imin 1-oxit

4-{[(4-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang

4-{[(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang

4-{[(R)(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, chất đồng phân không đối quang

4-{[(S)(2-flophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin, chất đồng phân không đối quang

4-(dimetylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(dietylphosphoryl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

etyl isobutyl{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phosphinat

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-isobutyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[5-flo-6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-flo-5-(metylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-etyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}prolinamit

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-amin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1,7-naphtyridin

1-metyl-4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}piperazin-2-on

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[1-(2-floetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol

2-metyl-1-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol

4-[(2R)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-flopyridin-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(6-metylpyridin-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metylpyridin-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-(2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-

yl}phenyl)axetamit

3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}pyridin-2-ol

2-(3-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}phenyl)propan-2-ol

4-(5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(2S)-2-metylmorpholin-4-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(trans)-2-metylxyclopropyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(diflometoxy)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]propan-2-ol

2-(morpholin-4-yl)-4-(3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyrolidin-1-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperazin-2-on

4-(dimetylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(trans)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(cis)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

metyl hydrogen {4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-

yl]phenyl}phosphonat

4-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl]-1,7-naphtyridin

4-(3-metoxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[(metylsulfanyl)metyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N,N-dimetyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-amin

4-(2-metylpyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}xyclohexanol

2-flo-6-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}anilin

(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)xyanamit

1-etyl-3-(metyl{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}oxido-λ^6-sulfanyliden)ure

3-({2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}oxy)propan-1-amin

4-(4-xyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-etylsulfinyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-[propan-2-ylsulfinyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(phenylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-ylsulfonyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(etylsulfonyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(phenylsulfinyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(metylsulfinyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4,8-di(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N,N-dimetyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

2-(morpholin-4-yl)-4-(phenylsulfanyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-N-(propan-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

4-(etylsulfanyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(propan-2-ylsulfanyl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrol-2-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrol-3-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(4-metoxyphenyl)sulfanyl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-2-on

4-(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-2-on

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

4-[(4-metoxyphenyl)sulfanyl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[3-flo-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-flo-5-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1,3-oxazinan-2-on

3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-on

4-(3-metoxypyridin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,6-diflopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-clo-2-flopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-flopyridin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5,6-dimetylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(5-metylthiophen-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-metoxythiophen-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clothiophen-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(isoquinolin-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-clothiophen-2-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(4-metylthiophen-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,5-dimetylthiophen-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-metylpiperidin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-

4-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-1,7-naphtyridin

4-(4,6-diflopyridin-3-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(piperidin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,7-naphtyridin

4-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(4-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol

4-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,2,5-trimetyl-1H-pyrol-3-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1H-pyrazol-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1,3-oxazol-2-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,7-naphtyridin

4-{[(2-metoxyetyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-{[(4-bromophenyl)(oxido)propan-2-yl-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(metyl-N-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}sulfonimidoyl)phenol

4-{[(4-bromophenyl)(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-{[tert-butyl(metyl)oxido-λ^6-sulfanyliden]amino}-2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

axit formic - N-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1,4 λ^4-oxathian-4-imin 4-oxit (1:1)

N-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]hexahydro-1λ^4-thiopyran-1-imin 1-oxit

3-metyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}butan-2-ol

1-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol

3,3-dimetyl-2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}butan-2-ol

2-{2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl}hexan-2-ol

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-8-(1H-pyrazol-3-yl)-1,7-naphtyridin-4-carboxamit

2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-1,7-naphtyridin

N,N-dimetyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}(piperidin-1-yl)metanon

N,N-dimetyl-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

N-xyclopropyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

4-(4-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1H-indol-6-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1H-indol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

N-metyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

4-(3-flophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-clothiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[2-(triflometyl)phenyl]-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[4-(triflometyl)phenyl]-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-1,7-naphtyridin

4-(3-chlorophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-{3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}axetamit

4-(3-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,5-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-metylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(furan-2-ylmetyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2,6-dimetyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenol

4-(2,3-dimetylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

{3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}metanol

4-(4-flophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-chlorophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-flo-3-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-metylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,3-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N,N-dimetyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

N,N-dimetyl-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}methanesulfonamit

N-{4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenyl}methanesulfonamit

N,N-dimetyl-4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

2-(morpholin-4-yl)-4-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenol

4-(2-flophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

{3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-

yl]phenyl}(piperidin-1-yl)metanon

2-(morpholin-4-yl)-4-[4-(propan-2-yl)phenyl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-xyclopropyl-3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]benzamit

4-(biphenyl-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,4-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,5-dimetylphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-1,7-naphtyridin

3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]phenol

4-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,4-diflophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,3-diflophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,6-dimetoxyphenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]anilin

4-(3,5-diclophenyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(biphenyl-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clopyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-benzothiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyridin-3-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-metoxypyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-3-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-[1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-clopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

{5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]thiophen-2-yl}metanol

4-(2-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(isoquinolin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-clopyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-flopyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2,6-diflopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

tert-butyl 5-metoxy-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1H-indol-1-carboxylat

2-(morpholin-4-yl)-4-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metylthiophen-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(thiophen-2-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(thiophen-3-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-metylthiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clo-5-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-clo-2-metoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

tert-butyl 5-metyl-2-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-1H-indole-1-carboxylat

4-(5-clo-2-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-8-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-metylthiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-etoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-etoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(quinolin-6-yl)-1,7-naphtyridin

4-(2-clothiophen-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-amin

2-(morpholin-4-yl)-4-(1H-pyrazol-3-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(6-metylpyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-metyl-1H-pyrol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-ol

4-(5-clopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-clothiophen-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-flopyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-[2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-xyclopropyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyrimidin-2-amin

4-(isoquinolin-5-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-metyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-carboxamit

N-tert-butyl-5-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-3-carboxamit

4-[5-(metylsulfanyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,7-naphtyridin

3-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyridin-2-amin

metyl 4-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]thiophen-2-carboxylat

4-[2-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(5-clo-6-etoxypyridin-3-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-4-(piperidin-1-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-4-ol

N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-N-phenyl-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

{1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-2-yl}metanol

N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-N-propyl-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

4-(azepan-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-metylpiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(4-metylpiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-3-carboxamit

4-(2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-4-[1,3,3-trimetyl-6-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl]-1,7-naphtyridin

tert-butyl 1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-prolinat

N-metyl-N-(2-metylpropyl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

N-(3-flophenyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

4-(1,1-dioxido-1-thia-6-azaspiro[3,3]hept-6-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

4-(3-fluoropiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-(2-flophenyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-prolinamit

{1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-4-yl}metanol

4-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-(4-flophenyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

N-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]-prolinamit

4-[4-(etylsulfonyl)piperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

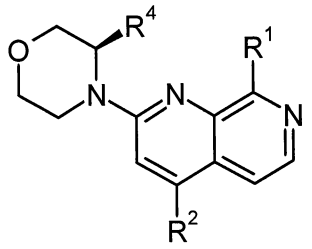
4-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin

N-xyclopropyl-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

N-(2,2-dimetylpropyl)-N-metyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-amin

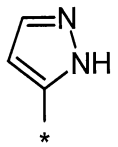
{1-[2-(morpholin-4-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin-4-yl]piperidin-3-yl}metanol

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 có công thức chung (Ib)



(Ib) , trong đó:

R^1 là:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, $-NR^7R^8$, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-SiR^{10}R^{11}R^{12}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$ hoặc $-(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng halogen, OH, $-NR^7R^8$, C_1-C_6-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, $-(CO)OR^7$, $-(CO)NR^7R^8$, $-NR^7(CO)R^{10}$, $NR^8(CO)OR^7$, $-NR^8(CO)\ NR^7R^8$, $-(SO_2)R^9$, $-(SO)R^9$, $-SR^9$, $-(SO_2)NR^7R^8$, $-NR^7(SO_2)R^9$, $-((SO)=NR^{11})R^{10}$, $-N=(SO)R^9R^{10}$, $-(PO)(OR^7)_2$, $-(PO)(OR^7)R^{10}$, $-(PO)(R^{10})_2$ hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng C_1-C_4-alkyl;

trong đó mỗi nhóm heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng C_1-C_4-alkyl;

R^3, R^4 độc lập với nhau là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen; hoặc

R^7 và R^8 cùng nhau là nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng phần tử thế được chọn từ C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, nhóm amin vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại nữa được chọn từ nhóm gồm O, N và S;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -N=(SO)R^9R^{10}, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

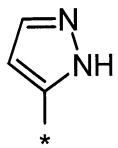
R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -(CO)OR^7, -(CO)NR^7R^8 hoặc CN;

R^{12} là hydro hoặc C_1-C_4-alkyl;

R^{13} là halogen, OH, -NR^7R^8, CN, NO_2, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-haloalkoxy, C_2-C_6-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, -(CO)OR^7 hoặc -(CO)NR^7R^8.

5. Hợp chất có công thức chung (Ib) theo điểm 4, trong đó:

R^1 là:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là hydro, halogen, -NR^7R^8, CN, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, heteroxycloalkoxy có 3 đến 10 cạnh, C_2-C_4-alkenyl, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh, phenyl, heteroaryl, -$(CO)NR^7R^8$, -$(SO_2)R^9$, -$(SO)R^9$, -SR^9, -$N=(SO)R^9R^{10}$, –$(PO)(OR^7)_2$, –$(PO)(OR^7)R^{10}$, –$(PO)(R^{10})_2$,

trong đó mỗi C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng

halogen, OH, amino, -NR^7R^8, C_1-C_4-alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc phenyl, C_1-C_2-haloalkyl, C_1-C_3-alkoxy, C_3-C_6-xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, phenyl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$, -$NR^7(CO)R^{10}$, -$NR^8(CO)OR^7$, -$(SO_2)R^9$, -SR^9, -$NR^7(SO_2)R^9$, -$((SO)=NR^{11})R^{10}$, -$(PO)(OR^7)_2$, –$(PO)(OR^7)R^{10}$, hoặc được thế bằng nhóm heteroaryl;

trong đó mỗi heteroxycloalkenyl có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng metyl;

R^4 là hydro hoặc metyl;

R^7, R^8 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc phenyl, phenyl này tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, bằng halogen;

R^9 là C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl, trong đó mỗi C_1-C_4-alkyl hoặc phenyl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng R^{13};

R^{10} là C_1-C_4-alkyl; hoặc

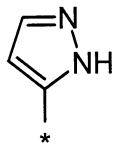
R^9 và R^{10} cùng nhau, trong trường hợp của nhóm -$N=(SO)R^9R^{10}$, là nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 8 cạnh;

R^{11} là hydro, C_1-C_4-alkyl, -$(CO)OR^7$, -$(CO)NR^7R^8$ hoặc CN;

R^{13} là halogen, OH hoặc C_1-C_6-alkoxy.

6. Hợp chất có công thức chung (Ib) theo điểm 4 hoặc 5, trong đó:

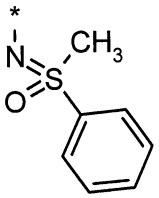
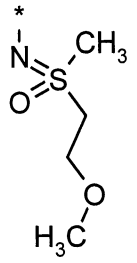
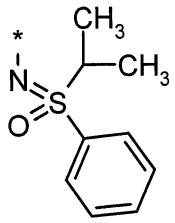
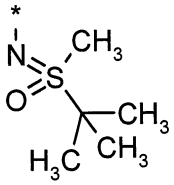
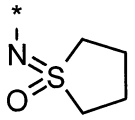
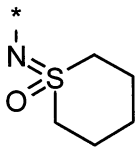
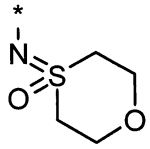
R^1 là:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

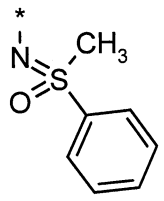
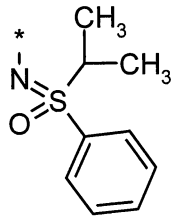
R^2 là hydro, clo,-amino, propylamino, dimetylamino, metyl(propyl)amino, metyl(2-metylpropyl)amino, 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)-amino, CN, metyl, etyl, propan-2-yl, 3-metylbutan-2-yl, pentan-3-yl, hexan-2-yl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, propan-2-yloxy, (2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy, propenyl, xyclopropyl, xyclohexyl, azetidinyl,-pyrolidinyl, 2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azepanyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl, 1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, 1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-2-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl, 1,3,3-trimetyl-6-azabixyclo[3.2.1]oct-6-yl, (3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrol-5(3H)-yl, (1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl, 1,1-dioxido-1-thia-6- azaspiro[3.3]hept-6-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl, indolyl, benzothiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl, -$(CO)NH_2$, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propan-2-ylsulfonyl, phenylsulfonyl, metylsulfinyl, etylsulfinyl, propan-2-ylsulfinyl, phenylsulfinyl, metylsulfanyl, etylsulfanyl, propan-2-ylsulfanyl, phenylsulfanyl, -N=(SO)dimetyl, -

N=(SO)dietyl,


,

,

,

,

,

,


trong đó * chỉ ra điểm gắn của nhóm đã nêu với phần còn lại của phân tử, –(PO)(O-metyl)$_2$, –(PO)(O-etyl)metyl, –(PO)(O-2-metylpropyl)metyl, –(PO)(O-etyl)2-metylpropyl, –(PO)dimetyl, –(PO)dietyl,

trong đó mỗi metyl, etyl, propan-2-yl, 3-metylbutan-2-yl, pentan-3-yl, hexan-2-yl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, metoxy, etoxy, propoxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, butoxy, xyclopropyl, xyclohexyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 3-oxo-piperazin-1-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, indolyl,


hoặc


tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng

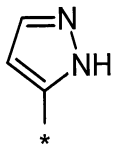
flo, clo, bromo, OH, amino, -NH-xyclopropyl, dimetylamino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, 2-metylpropyl, *tert*-butyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 2-metyl-2-hydroxypropan-1-yl, 2-hydroxypropan-2-yl, benzyl, floetyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, metoxymetyl, xyclopropyl, xyclobutyl , tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, phenyl, -(CO)O-metyl, (CO)O-*tert*-butyl, -(CO)NH$_2$,

-(CO)NH-metyl, -(CO)NH-*tert*-butyl, -(CO)dimetylamino, -(CO)piperidin-1-yl, -(CO)NH-xyclopropyl, -NH(CO)metyl, -NH(CO)O-*tert*-butyl, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propan-2-ylsulfonyl, phenylsulfonyl, metylsulfanyl, $-(SO_2)NR^7R^8$, $NH(SO_2)$metyl,-((SO)=NH)metyl, -((SO)=NH)etyl, -((SO)=NH)-propan-2-yl, -((SO)=N-metyl)metyl, -((SO)=N-(CO)O-etyl)metyl, -((SO)=N-(CN))metyl, -((SO)=N-(CO)NH-etyl)metyl, $-(PO)(O\text{-metyl})_2$, -(PO)(OH)(O-metyl) hoặc được thế bằng furanyl, pyrazolyl,

trong đó mỗi 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc nhiều lần, độc lập với nhau, bằng metyl;

R^4 là hydro hoặc metyl.

7. Hợp chất có công thức chung (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, trong đó R^1 là:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl-(phenyl)amino, 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, piperazinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, piperidinyl, piperazinyl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, thiophenyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế, một hoặc hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng

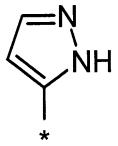
flo, clo, OH, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, hydroxymetyl, benzyl, floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, -

(CO)O-metyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl;

R^4 là metyl.

8. Hợp chất có công thức chung (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó:

R^1 là:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidinyl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyridinyl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

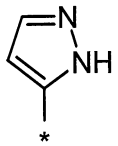
trong đó mỗi piperidinyl, phenyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl hoặc pyridinyl tùy ý được thế, một hoặc hai lần, độc lập với nhau, bằng

flo, amino, metyl, etyl, propan-2-yl, hydroxymetyl, metoxy, xyclopropyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl, -((SO)=NH)metyl;

R^4 là metyl.

9. Hợp chất có công thức chung (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó:

R^1 là:



, trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^2 là 2,2-dimetylpropyl(metyl)amino, xyclopropyl(metyl)amino, metyl(phenyl)-amino, 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-

a]pyrazin-7(8H)-yl, 3,6-dihydro-2H-thiopyran-4-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl hoặc 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-3-yl,

trong đó mỗi 3-metylbutan-2-yl, xyclopropyl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, phenyl, pyrol-2-yl, 1H-pyrazol-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-5-yl, 1,3-thiazol-5-yl, pyridin-3-yl hoặc pyridin-4-yl tùy ý được thế, một hoặc hai hoặc ba lần, độc lập với nhau, bằng

flo, clo, OH, amino, metyl, etyl, propan-1-yl, propan-2-yl, *tert*-butyl, hydoxymetyl, benzyl, 2-floetyl, triflometyl, metoxy, xyclopropyl, -(CO)O-metyl, metylsulfonyl, metylsulfanyl hoặc -((SO)=NH)metyl;

R^4 là metyl.

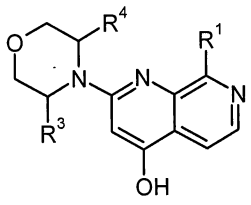
10. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hợp chất này là 2-[(3R)-3-metylmorpholin-4-yl]-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphtyridin.

11. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

12. Dược phẩm kết hợp chứa:

- một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, và
- một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ chất chống tăng sinh quá mức, chất kìm tế bào hoặc chất gây độc tế bào để điều trị bệnh ung thư.

13. Hợp chất có công thức chung 8:



8

trong đó R^1, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) hoặc (Ib) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.