(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) **1-0029222**

(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/52; C07D 487/04; C07D 473/34; C07D 473/38; A61K 31/4162

(13) **B**

(21) 1-2016-02207
(22) 17/12/2014
(86) PCT/EP2014/078288 17/12/2014
(87) WO2015/091685 25/06/2015
(30) 13197986.6 18/12/2013 EP
(45) 25/08/2021 401
(43) 26/09/2016 342A
(73) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy
(72) BIAGETTI, Matteo (IT); CAPELLI, Anna Maria (IT); ACCETTA, Alessandro (IT); CARZANIGA, Laura (IT).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT DẪN XUẤT ISOCROMEN LÀM CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHOINOSITIT 3-KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong điều trị các chứng rối loạn liên quan đến enzym PI3K.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza (sau đây gọi là PI3K); cụ thể là sáng chế đề cập đến các hợp chất là các chất dẫn xuất isocromen, phương pháp điều chế các chất này và dược phẩm chứa chúng.

Cụ thể hơn, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hoạt tính hoặc chức năng của nhóm I của PI3K và cụ thể hơn, chúng là các chất ức chế hoạt tính hoặc chức năng của các dạng tương đồng PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ và/hoặc PI3Kγ của PI3K nhóm I.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị nhiều chứng rối loạn liên quan đến các cơ chế của enzym PI3K, như bệnh về hô hấp bao gồm hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - COPD) và ho; các bệnh dị ứng bao gồm bệnh viêm mũi dị ứng và viêm da cơ địa; bệnh tự miễn dịch bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng; các chứng rối loạn viêm bao gồm bệnh viêm ruột; các bệnh tim mạch bao gồm chứng huyết khối, bệnh vữa xơ động mạch; các bệnh máu ác tính; bệnh xơ nang; các bệnh thoái hóa thần kinh; bệnh viêm tụy; suy đa cơ quan; các bệnh về thận; kết tụ tiểu cầu; bệnh ung thư; di động tinh trùng; cấy/ghép cơ quan và cụ thể là trong thải loại mảnh cấy/ghép; thải loại mảnh ghép; các tổn thương phổi; và các chứng đau liên quan đến bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc viêm xương khớp, đau lưng, đau do viêm ói chung, đau dây thần kinh sau zona, đau thần kinh do bệnh tiểu đường, đau thần kinh do viêm, đau dây thần kinh chia ba, và đau thần kinh trung ương.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Trong hóa sinh, kinaza là loại enzym chuyển các nhóm phosphat từ các phân tử cho năng lượng cao, như ATP, đến các cơ chất cụ thể, quy trình được đề cập là phosphoryl hóa. Cụ thể là, các enzym PI3K là enzym lipit kinaza mà có thể phosphoryl hóa các phosphoinositit (Phosphoinositides-PIs) ở nhóm 3'-hydroxyl của vòng inositol (Panayotou et al, Trends Cell Biol 2:358-60 (1992)). Đã biết rõ rằng các PIs, nằm trong màng tế bào huyết tương, có thể hoạt động như các chất truyền tin thứ hai trong các thác tín hiệu bởi các docking protein (là thụ thể trên màng của màng lưới

nội chất thô ráp mà liên kết đặc hiệu với hạt nhận diện tín hiệu) chứa các vùng đồng đẳng pleckstrin (Pleckstrin-Homology- PH), FYVE, PX và các vùng liên kết với phospholipit khác (Vanhaesebroeck B et al, Annu. Rev. Biochem 70, 535-602, 2001; Katso R et al, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-675, 2001).

Do đó, các PIs có thể hoạt động như các chất truyền tin thứ hai trong nhiều quy trình tế bào bao gồm tải nạp tín hiệu, điều biến sự vận tải qua màng, tổ chức bộ khung tế bào, sự sống sót và chết tế bào và nhiều chức năng khác.

PIs có thể được liên kết với lớp kép lipit của màng tế bào thông qua hai axit béo mà được gắn với vòng inositol bào tương thông qua cầu liên kết glyxerol phosphat. Vòng inositol của các PIs có thể được phosphoryl hóa bởi các enzym PI3K, dẫn đến sự điều biến của sự sinh trưởng, sự sống sót và sự tăng sinh của tế bào. Vì lí do này, sự phosphoryl hóa các PIs bằng các enzym PI3K là một trong số các sự kiện tải nạp tín hiệu thích hợp nhất liên quan đến sự hoạt hóa thụ thể bề mặt tế bào động vật có vú (Cantley LC, Science 296, 1655-7, 2002; Vanhaesebroeck B et al, Annu. Rev. Biochem 70, 535-602, 2001).

Các enzym PI3K được chia thành ba nhóm: Nhóm PI3K I, nhóm PI3K II và nhóm PI3K III, trên cơ sở sự đồng nhất về trình tự, cấu trúc, đối tượng liên kết, phương thức hoạt hóa, và sự ưu tiên cơ chất (Vanhaesebroeck B et al, Exp. Cell Res. 253(1), 239-54, 1999; and Leslie NR et al, Chem. Rev. 101(8), 2365-80, 2001).

Lớp PI3K I chuyển hóa phosphoinositit-(4,5)-diphosphat (PI(4,5)P2) thành phosphoinositit-(3,4,5)-triphosphat (PI(3,4,5)P3), mà chức năng của nó là chất truyền tin thứ hai. Các thác tín hiệu hoạt hóa bằng sự tăng mức PI(3,4,5)P3 nội bào là được điều biến theo hướng tiêu cực thông qua hoạt động của các phosphataza đặc hiệu đầu 5'- và 3'- (Vanhaesebroeck B et al., Trends Biochem. Sci. 22(7), 267-72, 1997; Katso R et al, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-75, 2001; and Toker A, Cell. Mol. Life Sci. 59(5), 761-79, 2002).

Các enzym PI3K II là nhóm được nhận diện gần đây nhất của PI3K và chức năng chính xác của chúng là vẫn còn chưa rõ ràng.

Các enzym PI3K III chứa thành phần họ đơn có liên quan về mặt cấu trúc với các enzym PI3K I và được thấy là quan trọng trong sự nhập bào và vận chuyển túi vescicular trafficking. Tuy nhiên, có vài chứng cứ cho thấy rằng PI3K nhóm III có thể là thích hợp trong các quá trình miễn dịch tế bào, như sự thực bào và sự phát tín hiệu

thụ thể giống Toll (Toll-like receptor - TLR).

Các enzym PI3K nhóm I có thể được chia tiếp thành nhóm IA và nhóm IB trên cơ sở các cơ chế hoạt hóa của chúng.

Chi tiết hơn, các enzym PI3K nhóm IA chứa ba dạng tương đồng có liên quan mật thiết với nhau: PI3Kα, PI3Kβ và PI3Kδ, trong khi nhóm IB chỉ chứa dạng tương đồng PI3Kγ. Các enzym này là các heterodime chứa các tiểu đơn vị xúc tác như p110, với bốn loại tương đồng: alpha (α), beta (β), delta (δ) và gama (γ), có liên quan về mặt tổ chức với tiểu đơn vị điều biến. Hai dạng tương đồng đầu tiên p110 (α và β) là được biểu hiện khắp nơi và tham gia vào sự biệt hóa và tăng sinh của tế bào. Kết quả là, các enzym PI3Kα và PI3Kβ đã được nghiên cứu một cách sâu rộng là đích phát triển của các chất hóa trị liệu mới.

Mặc khác, các dạng tương đồng p110δ và p110γ được biểu hiện chủ yếu ở các bạch cầu và quan trọng trong sự hoạt hóa của đáp ứng miễn dịch, như sự di trú của các bạch cầu, sự mất hạt của các dưỡng bào. Do đó, các dạng tương đồng PI3Kδ và PI3Kγ là rất thích hợp trong các bệnh về viêm hô hấp.

Hiện nay, các chất dẫn xuất của chất ức chế của các enzym PI3K đã biết trong lĩnh vực có thể ức chế một cách nói chung các dạng tương đồng này (alpha α, beta β, delta δ và gama γ) và chúng có thể thực hiện trên các cá thể các vai trò đối với nhiều bệnh bằng các dạng tương đồng đặc hiệu này.

Do đó, các thử nghiệm hoạt tính đặc hiệu của các chất ức chế nhóm IA cho một dạng tương đồng PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ và PI3Kγ đặc hiệu đối với dạng khác đã được phát triển một cách sâu rộng nhằm thấy được profin thích hợp cho điều trị các chứng rối loạn liên quan đến cơ chế của các enzym PI3K. Các chứng rối loạn như vậy có thể, ví dụ, bao gồm các bệnh về hô hấp được lựa chọn từ ho tự phát mạn tính, hen thể ho, ho liên quan đến khối u ngực hoặc ung thư phổil hoặc ho sau nhiễm virut, hội chứng ho đường thở trên (UACS) hoặc ho do chảy mũi sau, hoặc ho liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản cả dạng axit và không axit, bệnh hen, viêm cuống phổi mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh phổi mô kẽ, chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF), bệnh tim xung huyết, bệnh sacoid, nhiễm trùng (như ho gà), nhiễm trùng do virut bao gồm bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do virut và sự tăng mức độ nghiêm trọng do virut đối với các bệnh về hô hấp; các chứng nhiễm trùng đường hô hấp không do virut bao gồm aspergillosis và leishmaniasis; các bệnh dị ứng bao gồm viêm mũi dị

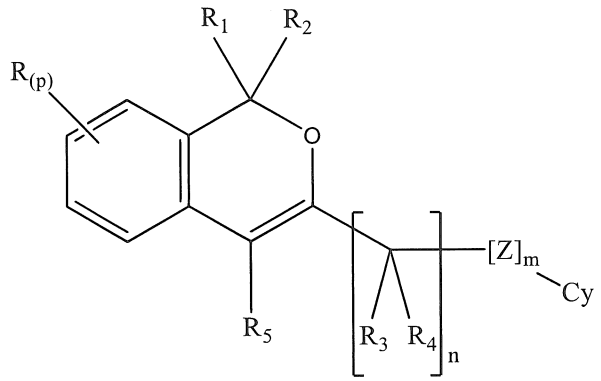
ứng và viêm da cơ địa; các bệnh tự miễn dịch bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng; các bệnh viêm bao gồm bệnh viêm ruột; các bệnh về tim mạch bao gồm chứng huyết khối và chứng vữa xơ động mạch; bệnh máu ác tính; các bệnh thoái hóa thần kinh; bệnh viêm tụy; suy đa cơ quan; các bệnh về thận; kết tụ tiểu cầu; ung thư; di động tinh trùng; thải loại mảnh cấy/ghép; thải loại mảnh ghép; các tổn thương phổi; và các chứng đau bao gồm chứng đau liên quan đến bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh viêm xương khớp, đau lưng, đau do viêm nói chung, đau dây thần kinh sau zona, đau dây thần kinh do bệnh tiểu đường, đau thần kinh do viêm (chấn thương), đau dây thần kinh chia ba và đau thần kinh trung ương.

Theo số lượng các đáp ứng bệnh lý được trung gian bởi các enzym PI3K, có nhu cầu liên tục cho các chất ức chế của các enzym PI3K mà có thể hữu dụng trong điều trị nhiều chứng rối loạn. Do đó, sáng chế đề cập đến các hợp chất mới là các chất ức chế của các dạng tương đồng PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ và PI3Kγ của các enzym PI3K nhóm I mà, với các lí do nêu trên, thường có thể có các đặc tính điều trị mong muốn.

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có tính lựa chọn đối với dạng tương đồng δ hoặc cho cả dạngγ và δ của enzym PI3K tốt hơn nhiều so với các dạng tương đồng khác của enzym này.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)




(I)

trong đó R, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$, CY, Z, m, n và p là như nêu dưới đây trong phần mô tả chi tiết của sáng chế, hoạt động làm chất ức chế của phosphoinositit 3- kinaza, đến các quy trình điều chế các chất này, dược phẩm chứa các chất này ở dạng riêng rẽ hoặc

phối hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất dụng cụ cấp thích hợp cho dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.

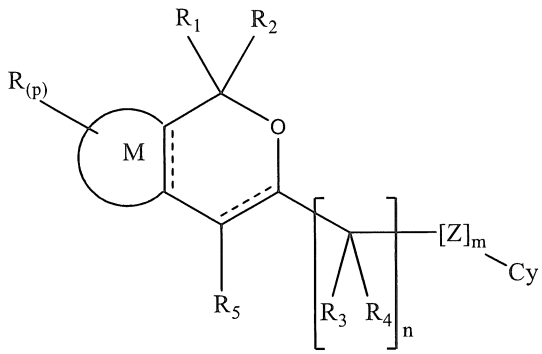
Theo một khía cạnh, phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để phòng và/hoặc điều trị bất kì bệnh nào được đặc trưng bởi hoạt động quá mức của enzym Phosphoinositit-3-kinaza (PI3K) và/hoặc trong đó sự ức chế hoạt tính của PI3K là mong muốn và cụ thể là thông qua sự ức chế chọn lọc dạng tương đồng delta hoặc cả dạng delta và gama của enzym so với các dạng tương đồng alfa và beta.

Ngoài ra, phần mô tả sáng chế bộc lộ phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh bất kì trong đó sự ức chế enzym PI3K là mong muốn, phương pháp bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thành phần hoạt tính khác có thể được dùng để phòng và/hoặc điều trị bệnh về đường hô hấp được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường hô háp do viêm như, ví dụ, ho, hen, COPD và IPF.

Sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được thể hiện bởi công thức chung (I") sau đây




(I")

trong đó R, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$, CY, Z, m, n và p là như được xác định dưới đây trong phần mô tả chi tiết sáng chế, liên kết - - - - - là liên kết đôi và gốc M là gốc arylen-diyl

cụ thể là gốc 1,2-phenylen-diyl.

Theo cách khác, các trị số của gốc M có thể là 3,4-, 2,3-, hoặc 4,5- thiophen-diyl, 4,5- thiazolediyl; các gốc tương tự no hoặc không no một phần của chúng và các gốc tương tự.

Các hợp chất có các trị số thay thế của gốc M là 5-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-7H-thieno[2,3-c]pyran-7-on; 6-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-phenyl-4H-thieno[3,2-c]pyran-4-on; 6-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-phenyl-4H-pyrano[3,4-d]thiazol-4-on;

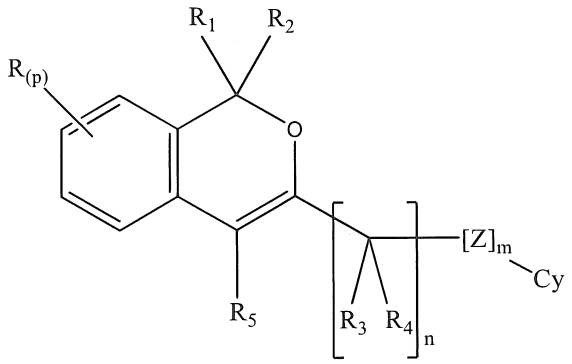
Dưới đây, trong phần mô tả phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất theo sáng chế (sơ đồ từ 1 đến 9), gốc M được thể hiện như trong công thức (I"), trong đó M có nghĩa là gốc 1,2-phenylen-diyl.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề cập đến nhóm các hợp chất hoạt động là chất ức chế của phosphoinositit 3 kinaza (PI3K).

Nhóm các hợp chất này ức chế hoạt tính hoặc chức năng của PI3K nhóm I và cụ thể hơn, chúng là các chất dẫn xuất của các chất ức chế hoạt tính hoặc chức năng của các dạng tương đồng PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, và/hoặc PI3Kδ của PI3K nhóm I.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)




(I)

trong đó:

mỗi R, khi có mặt, độc lập được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- $OR_6$;

- $SR_6$
- $S(O)_q$—$R_8$
- $NR_{10}R_{11}$
- halogen
- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_3$-$C_7$) xycloalkyl;
- ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkynyl;
- Aryl được thế hoặc không được thế; và
- Heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R_1$ và $R_2$ đều là H hoặc được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ và $R_4$, giống nhau hoặc khác nhau, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- H;
- ($C_1$-$C_6$) alkyl; và
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;

$R_5$ được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- H;
- $OR_7$;
- $SR_7$
- $S(O)_q$—$R_9$
- halogen;
- $NR_{12}R_{13}$
- CN;
- C(O)N $R_{12}R_{13}$
- $COOR_{14}$
- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl;

- ($C_3$-$C_7$) xycloalkyl;
- aryl ($C_1$-$C_3$) alkyl;
- ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkynyl;
- ($C_2$-$C_6$) aminoalkynyl
- ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế
- Aryl được thế hoặc không được thế; và
- Heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R_6$, $R_7$ và $R_{14}$, giống nhau hoặc khác nhau, mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- H;
- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl;
- aryl($C_1$-$C_6$)alkyl
- ($C_1$-$C_6$) alkanoyl
- arylcarbonyl; and
- aryl ($C_2$-$C_4$) alkanoyl

$R_8$ và $R_9$, giống nhau hoặc khác nhau, mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl;
- aryl được thế hoặc không được thế;
- heteroaryl được thế hoặc không được thế; và
- $NR_{12}R_{13}$

$R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$ và $R_{13}$, giống nhau hoặc khác nhau, mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl, ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl và ($C_1$-$C_6$) alkyl, hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, hoặc $R_{10}$ và $R_{11}$ hoặc $R_{12}$ và $R_{13}$

và có thể tạo thành gốc dị vòng có 5 đến 6 cạnh;

Z, khi có mặt, là nguyên tử hoặc nhóm, độc lập được chọn từ O, NH, C(O), NHC(O), C(O)NH, S, S(O) và $S(O)_2$;

m là 0 hoặc 1;

n là 1 hoặc 2;

p là 0 hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

q là 1 hoặc 2;

Cy được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

- Nhóm ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- Aryl được thế hoặc không được thế; và
- Heteroaryl được thế hoặc không được thế;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

Thuật ngữ "các muối dược dụng", như được sử dụng ở đây, đề cập đến các dẫn xuất của các hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất gốc được thay đổi một cách thích hợp bằng cách chuyển bất kì nhóm axit hoặc bazơ tự do nào, nếu có, thành muối cộng tương ứng với bất kì bazơ hoặc axit được chỉ định thông thường là dược dụng.

Do đó, ví dụ thích hợp về các muối này có thể bao gồm các muối khoáng hoặc muối cộng axit hữu cơ của các gốc bazơ như các nhóm amino, cũng như các muối khoáng hoặc muối bazơ hữu cơ của các gốc axit như carboxylic.

Các cation của các bazơ vô cơ mà có thể được sử dụng một cách thích hợp để điều chế các muối trong sáng chế bao gồm các ion kim loại kiềm hoặc kiềm thổ như kali, natri, canxi hoặc magie.

Chúng thu được bằng cách cho phản ứng hợp chất chính, có chức năng như bazơ, với axit vô cơ hoặc hữu cơ để tạo thành muối bao gồm, ví dụ, các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metan sulfonic, axit sulfonic cây long não, axit acetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit sucxinic và axit xitric.

Định nghĩa

Thuật ngữ "các nguyên tử halogen" như được sử dụng ở đây, bao gồm flo, clo, brom và iot, tốt hơn là clo hoặc flo.

Thuật ngữ "($C_1$-$C_x$) alkyl" trong đó x là số nguyên lớn hơn 1, đề cập đến các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số các nguyên tử các bon cấu thành

là nằm trong khoảng từ 1 đến x. Các nhóm alkyl được đặc biệt ưu tiên là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl và tert-butyl.

Các biểu diễn "($C_1$-$C_x$) haloalkyl" đề cập đến các nhóm "($C_1$-$C_x$)alkyl" được xác định trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen, các nguyên tử halogen này có thể là giống hoặc khác nhau.

Do đó, ví dụ về các nhóm ($C_1$-$C_x$) haloalkyl đã nêu có thể bao gồm các nhóm alkyl được halogen hóa, được halogen hóa nhiều lần hoặc được halogen hóa toàn bộ, ví dụ, các nhóm triflometyl hoặc diflo metyl.

Theo cách tương tự, các thuật ngữ "($C_1$-$C_x$) hydroxyalkyl" hoặc "($C_1$-$C_x$) aminoalkyl" đề cập đến các nhóm "($C_1$-$C_x$) alkyl" được xác định trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế một cách tương ứng bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy (OH) hoặc amino.

Trong phần mô tả của sáng chế, trừ khi được nêu khác đi, định nghĩa về aminoalkyl bao gồm các nhóm alkyl được thế bởi một hoặc nhiều ($NR_{10}R_{11}$).

Với sự tham khảo đến phần tử thế $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$ và $R_{13}$ như được xác định trên đây, bây giờ sẽ giải thích thêm rằng khi $R_{10}$ và $R_{11}$ hoặc $R_{12}$ và $R_{13}$ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với tạo thành gốc dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh, ít nhất một nguyên tử cacbon nữa của vòng trong gốc dị vòng đã nêu có thể được thế bởi ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại (ví dụ, N, NH, S hoặc O) hoặc có thể mang nhóm thế -oxo (=O). Gốc dị vòng đã nêu có thể tùy ý được thế thêm trên các vị trí có thể trong vòng, cụ thể là trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại có thể thế được. Do đó, ví dụ về các gốc dị vòng này là 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-piperazinyl, 4-morpholinyl, piperazin-4yl-2-on, 4-metyl-piperazin-1-yl.

Thuật ngữ "($C_3$-$C_y$)xycloalkyl", trong đó y là số nguyên lớn hơn 3, đề cập đến các nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có từ 3 đến y nguyên tử cacbon của vòng. Các ví dụ không giới hạn bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ "aryl($C_1$-$C_x$)alkyl" đề cập đến vòng aryl được liên kết với các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số nguyên tử cacbon cấu thành nằm trong khoảng từ 1 đến x, ví dụ phenylmetyl, phenyletyl hoặc phenylpropyl.

Biểu diễn được dẫn xuất "($C_3$-$C_z$)heteroxycloalkyl" đề cập đến các nhóm ($C_3$-$C_z$)xycloalkyl một vòng no hoặc không no một phần, trong đó z số nguyên lớn hơn 3 trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon của vòng được thế bằng ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại (ví dụ, N, NH, S hoặc O). Các ví dụ không giới hạn về($C_3$-$C_z$) heteroxycloalkyl được đại diện bởi: các gốc pyrrolidinyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydro- hoặc tetrahydro-pyridinyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, 2H- hoặc 4H-pyranyl, dihydro- hoặc tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolan-2-yl và các gốc tương tự. Các nhóm ($C_3$-$C_z$)heteroxycloalkyl, như được xác định trên đây, có thể tùy ý được thế thêm tại các vị trí có thể trên vòng, cụ thể là tại các nguyên tử cacbon, hoặc tại nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại mà có thể thế được. Ví dụ, các nhóm tetrahydro-pyridinyl, khi được thế thêm, có thể được thế tại nhóm -NH như trong các ví dụ sau: 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-(xyclopropylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl;

Thuật ngữ "($C_2$-$C_x$)alkenyl" đề cập đến các mạch cacbon thẳng hoặc nhánh, được liên hợp hoặc không được liên hợp, với một hoặc nhiều liên kết đôi, ở cấu hình cis hoặc trans, trong đó số nguyên tử nằm trong khoảng từ 2 đến x.

Bằng cách tương tự, các thuật ngữ "($C_5$-$C_y$) xycloalkenyl", trong đó y là số nguyên lớn hơn 5, đề cập đến các nhóm hydrocacbon vòng có từ 5 đến y nguyên tử cacbon trên vòng và một hoặc hai liên kết đôi, trong đó xycloalkenyl có thể tùy ý được thế thêm bởi một hoặc nhiều nhóm, ví dụ nhóm amino.

Thuật ngữ "($C_2$-$C_x$)alkynyl" đề cập đến mạch cacbon thẳng hoặc nhánh với một hoặc nhiều liên kết ba trong đó số nguyên tử nằm trong khoảng từ 2 đến x.

Theo cách tương tự, thuật ngữ "($C_2$-$C_x$) aminoalkynyl" đề cập đến các nhóm "($C_2$-$C_x$) alkynyl" được xác định trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino và trong đó nhóm amino có thể tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều nhóm ($C_1$-$C_6$) alkyl.

Thuật ngữ "aryl" đề cập đến hệ vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba có từ 5 đến 20, tốt hơn là từ 5 đến 15 nguyên tử trên vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm.

Thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến hệ vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba có từ 5 đến 20, tốt hơn là từ 5 đến 15 nguyên tử trên vòng, trong đó ít nhất một vòng là thơm

và trong đó ít nhất một nguyên tử thuộc vòng là nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại (ví dụ, N, NH, S hoặc O).

Ví dụ về các hệ vòng đơn aryl hoặc heteroaryl thích hợp bao gồm, ví dụ, các gốc phenyl, thienyl (sau đây cũng gọi là thiophen-yl hoặc thiophene-yl), pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, furanyl và các gốc tương tự.

Ví dụ về các hệ vòng đôi aryl hoặc heteroaryl thích hợp bao gồm các gốc naphthalenyl, biphenylenyl, purinyl, pteridinyl, pyrazolopyrimidinyl, benzotriazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, isoindolyl, benzothiophenyl, benzodioxinyl, dihydrobenzodioxinyl, indenyl, dihydro-indenyl, dihydrobenzodioxepinyl, benzo-oxazinyl và các gốc tương tự.

Ví dụ về các hệ vòng ba aryl hoặc heteroaryl thích hợp bao gồm các gốc florenyl cũng như các dẫn xuất ngưng tự benzo của các hệ vòng đôi heteroaryl nêu trên đây.

Thuật ngữ "($C_1$-$C_x$) alkanoyl", đề cập đến các nhóm alkylcarbonyl (ví dụ, ($C_1$-$C_x$)alkyl(CO) trong đó x là số nguyên lớn hơn 1) trong đó nhóm "alkyl" có nghĩa như được xác định trên đây. Các ví dụ không giới hạn bao gồm axetyl, propanoyl, butanoyl.

Thuật ngữ "arylcarbonyl" đề cập đến các nhóm aryl-(CO)- trong đó nhóm "aryl" có nghĩa như được xác định trên đây. Ví dụ không giới hạn được tượng trưng bởi benzoyl.

Thuật ngữ "aryl ($C_2$-$C_x$) alkanoyl" đề cập đến nhóm aryl($C_2$-$C_x$)alkylcarbonyl trong đó x là số nguyên lớn hơn 2, trong đó aryl và alkyl có nghĩa như được xác định trên đây. Các ví dụ không giới hạn được tượng trưng bằng cac gốc phenylaxetyl, phenylpropanoyl hoặc phenylbutanoyl;

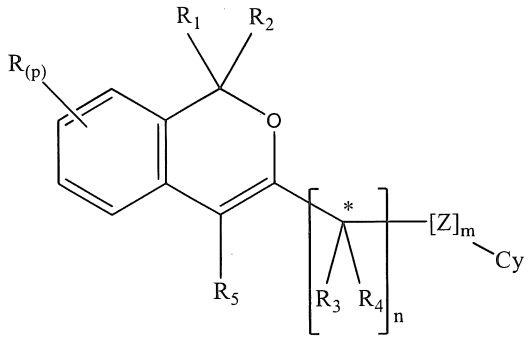
Theo cách tương tự, các thuật ngữ "heteroaryl($C_1$-$C_x$)alkyl" và "($C_3$-$C_y$)xycloalkyl($C_1$-$C_x$)alkyl" đề cập đến "($C_1$-$C_x$)alkyl" tương ứng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm heteroaryl hoặc ($C_3$-$C_y$)xycloalkyl, như được xác định trên đây.

Các ví dụ về, ví dụ, aryl($C_1$-$C_6$)alkyl bao gồm phenylmetyl ở đây cũng gọi là benzyl. Các ví dụ về, ví dụ, heteroaryl($C_1$-$C_6$)alkyl bao gồm pyridin-4-ylmetyl. Các ví dụ về, ví dụ ($C_3$-$C_7$)xycloalkyl($C_1$-$C_6$)alkyl bao gồm xyclopropylmetyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hệ vòng" đề cập đến hệ vòng đơn hoặc

vòng đôi mà có thể là no, không no một phần hoặc không no, như aryl, ($C_3$-$C_7$) xycloalkyl, ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl.

Sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là các hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm ít nhất một tâm lập thể khi $R_3$ và $R_4$ là khác nhau, cụ thể là thể hiện trong công thức (IA) bởi nguyên tử cacbon (*) với dấu sao, và do đó có thể tồn tại là các đồng phân lập thể.




(IA)

Trong khi các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm lập thể này, theo đó, chúng có thể tồn tại ở dạng các đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm lập thể, chúng có thể tồn tại thêm ở dạng các đồng phân không đối quang. Cần được hiểu rằng tất cả các đồng phân đối ảnh, các đồng phân không đối quang đơn như vậy và các hỗn hợp của chúng trong bất kì phần nào là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Cấu hình tuyệt đối (R) hoặc (S) cho cacbon (*), khi nó là tâm lập thể, được xác định trên cơ sở các nguyên tắc gọi danh pháp của Cahn-Ingold-Prelog dựa trên sự ưu tiên của các nhóm.

Các đồng phân atrop là các đồng phân lập thể phát sinh do sự quay bị cản trở xung quanh các liên kết đơn trong đó rào cản về sức căng lập thể đối với sự quay là đủ cao để cho phép tách thành các cấu hình (Bringmann G et al, Angew. Chemie Int. Ed. 44 (34), 5384–5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661).

Oki định nghĩa các đồng phân atrop là các cấu hình mà chuyển đổi qua lại với thời gian bán hủy lớn hơn 1000 giây ở nhiệt độ xác định (Oki M, Topics in Stereochemistry 14, 1-82, 1983).

Các đồng phân atrop khác so với các hợp chất bất đối ở chỗ trong nhiều trường hợp chúng có thể được làm cân bằng nhờ nhiệt trong khi trong các dạng tạo đồng phân bất đối khác thì thường chỉ có thể về mặt hóa học.

Sự phân tách các đồng phân atrop là có thể bởi các phương pháp tách bất đối

như kết tinh chọn lọc. Trong tổng hợp chọn lọc đồng phân atrop-đối ảnh hoặc tổng hợp chọn lọc đồng phân atrop, một đồng phân atrop được tạo ra trong khi chất khác bị tiêu đi. Sự tổng hợp chọn lọc đồng phân atrop có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chất phụ trợ bất đối như chất xúc tác Corey Bakshi Shibata (CBS), chất xúc tác không đối xứng được dẫn xuất từ prolin, hoặc bằng cách phương pháp dựa trên sự cân bằng nhiệt động khi phản ứng đồng phân hóa ưu tiên một đồng phân atrop hơn so với chất khác.

Các dạng raxemic của các hợp chất có công thức (I) cũng như các đồng phân atrop riêng rẽ (về cơ bản không chứa đồng phân đối ảnh tương ứng của nó) và hỗn hợp các đồng phân atrop được làm giàu đồng phân lập thể là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trong các phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (IA) như được xác định trên đây trong đó n=1, $R_3$ có cùng ý nghĩa như trên, ngoại trừ H, $R_4$ là H và cấu hình tuyệt đối của cacbon bất đối (*) là (R).

Theo phương án khác, cấu hình ưu tiên của cacbon (*) là (S).

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất có công thức (I) được mô tả trong sáng chế ở dạng các hỗn hợp của các đồng phân không đối quang.

Nhóm ưu tiên thứ nhất của các hợp chất là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

$R_1$ và $R_2$ đều là H hoặc được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H và ($C_1$-$C_6$) alkyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ H; halogen; $OR_7$; aryl (C1-C3) alkyl; ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl, ($C_2$-$C_6$) alkynyl, ($C_2$-$C_6$) aminoalkynyl, ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

R, $R_7$, m, n, p, Z và CY là như được xác định trên đây.

Nhóm được ưu tiên hơn của các hợp chất là các hợp chất có công thức (I) trong đó:

p là 0 hoặc 1;

R không có mặt hoặc được lựa chọn từ nhóm bao gồm halogen và ($C_1$-$C_6$) alkyl;

$R_1$ và $R_2$ đều là H hoặc được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl, etyl và propyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ H; flo; brom; phenyl; phenylmetyl; 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl; 5-thiazolyl; 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl, 1H-pyrazol-4yl, 2-, 4-, 5- hoặc 6- pyrimidinyl, xyclohexenyl, prop-1-ynyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl, 8-azabixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl, và 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ halogen, ($C_1$-$C_6$) alkyl, $OR_7$, $-S(O)_q—R_9$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $COOR_{14}$, ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl, ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl được thế hoặc không được thế, ($C_1$-$C_6$) alkanoyl, ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl($C_1$-$C_6$)alkyl, heteroaryl($C_1$-$C_6$)alkyl, ($C_3$-$C_7$)xycloalkyl($C_1$-$C_6$)alkyl và $NR_{10}R_{11}$;

$R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{14}$, m, n, q, Z và CY là như được xác định trên đây.

Nhóm được ưu tiên hơn nữa của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức (I) trong đó:

p là 0;

R không có mặt;

$R_1$ và $R_2$ cả hai là H hoặc được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl, etyl và propyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ phenyl; phenylmetyl; 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl; 5-thiazolyl, 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ flo, brom, metyl, metoxy, amino, dimetylamino, 4-morpholinosulfonyl, 4-(2-morpholinoethoxy), 4-morpholinometyl và 4-piperazinometyl; piperidin-1-ylmetyl, 4-metylpiperazin-1-carbonyl, (2-(dimetylamino)etyl)-carbonyl, axetyl, phenylmetyl, phenylmetoxy-carbonyl, 4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl, pyrrolidin-1-ylmetyl, bis(2-hydroxyetyl)aminometyl, hydroxymetyl, dimetylaminometyl, (dimetylamino)propyl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl, piperazin-2-on-1-ylmetyl, xyclopropylmetyl, hydroxycarbonyl, pyridin-4-ylmetyl;

m, n, Z, và CY là như được xác định trên đây.

Nhóm được ưu tiên thứ hai của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức

(I) trong đó:

$R_1$ và $R_2$ đều là H hoặc được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl, etyl và propyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ H; halogen; $OR_7$; aryl $(C_1-C_3)$ alkyl; $(C_3-C_6)$ heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Z, khi có mặt, là nguyên tử hoặc nhóm, độc lập được chọn từ O, NH, C(O), NHC(O), C(O)NH, S, S(O) và $S(O)_2$;

CY là heteroaryl được lựa chọn từ nhóm 7H-purin-7-yl; 9H-purin-9-yl; 9H-purin-6-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl; 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl; 2-, 4-, 5- hoặc 6-pyrimidinyl; và 2-pyrazinyl, pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl, pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl, pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl-5-on, thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl tất cả tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ halogen, $(C_1-C_6)$ alkyl, $(C_1-C_6)$ haloalkyl, CN, $NR_{10}R_{11}$, aryl tùy ý được thế và heteroaryl tùy ý được thế, được lựa chọn từ phenyl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-pyridinyl, 1H-1H-pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, pyrazin-2yl, pyrimidin-5-yl, pyridazin-4-yl và 2-, 4-, 5-thiazolyl;

R, $R_7$, $R_{10}$, $R_{11}$, m, n, p là như được xác định trên đây

Nhóm thứ hai được ưu tiên hơn của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức (I) trong đó:

$R_1$ và $R_2$ được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl hoặc etyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ H; halogen được lựa chọn từ flo và brom; aryl là phenyl; aryl(C1-C3)alkyl là phenylmetyl; heteroaryl được lựa chọn từ 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl; 5-thiazolyl, 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl; $(C_3-C_6)$heteroxycloalkyl được lựa chọn từ 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl và 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl và 4-xyclohexenyl, tất cả tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ flo, brom, metyl, metoxy, dimetylamino, morpholinosulfonyl, morpholinoethoxy, morpholinometyl và piperazinometyl; 4-metylpiperazin-1-carbonyl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl-metyl,

piperazin-2-on-1-yl-metyl, pyridin-4-ylmetyl;

Z, khi có mặt, là nguyên tử hoặc nhóm, độc lập được chọn từ O, NH, C(O), NHC(O), C(O)NH, S, S(O) và $S(O)_2$;

CY là heteroaryl được lựa chọn từ nhóm 7H-purin-7-yl; 9H-purin-9-yl; 9H-purin-6-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl; 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl; và 2-, 4-, 5- hoặc 6-pyrimidinyl; 2-pyrazinyl tất cả tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ Cl, Br, F, I, metyl, triflometyl, CN; $NH_2$; $NH\text{-}CH_3$; $N(CH_3)_2$; 3-metyl-1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-4-yl; 3-flo-5-hydroxyphenyl; 1-(3-flo-4-hydroxyphenyl); 6-, 5-, 4-hydroxypyridin-3-yl, 6-, 5-metoxypyridin-3-yl, 5-aminopyridin-3-yl, 5-flopyridin-3-yl, 5-flo-6-hydroxypyridin-3-yl 6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl, 5-hydroxy-6-metylpyridin-3-yl, 6-, 5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl, 2-aminothiazol-5-yl; 2-(axetamino)-(thiazol-5-yl), 2-aminopyrimidin-5-yl, 2-metoxypyrimidin-5-yl, 2-hydroxypyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, 6-hydroxypyrazin-2-yl và 3-flo-4-isopropoxyphenyl;

R, m, n, p là như được xác định trên đây.

Nhóm thứ ba được ưu tiên hơn của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức (I) trong đó

$R_1$ và $R_2$ được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl hoặc etyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế; và heteroaryl được thế hoặc không được thế;
Cy là 1Hpyrazolo[3,4d]pyrimidin1yl, tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ: halogen; $-NR_{12}R_{13}$; ($C_1$-$C_6$) alkyl, aryl được thế hoặc không được thế; và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng.

Nhóm được ưu tiên hơn nữa của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức (I) trong đó

$R_1$ và $R_2$ được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl hoặc etyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ nhóm phenyl; 5-thiazolyl; 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl, 1,2,3,6-

tetrahydropyridin-4-yl và 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl; tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ ($C_1$-$C_6$) alkyl, -C(O)$NR_{10}R_{11}$, $COOR_{14}$, ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl được thế hoặc không được thế, ($C_1$-$C_6$) alkanoyl, heteroaryl($C_1$-$C_6$)alkyl, ($C_3$-$C_7$)xycloalkyl($C_1$-$C_6$)alkyl và $NR_{10}R_{11}$;

Cy là 1Hpyrazolo[3,4d]pyrimidin1yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ halogen; -$NR_{12}R_{13}$, ($C_1$-$C_6$) alkyl, phenyl và heteroaryl; phenyl và heteroaryl đã nêu đến lượt chúng tùy ý và độc lập được thế thêm bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ $OR_7$, halogen, -$NR_{12}R_{13}$, -C(O)N $R_{12}R_{13}$, -$NR_7C(O)R_9$, ($C_1$-$C_6$) alkyl, ($C_1$-$C_6$) -haloalkyl, ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl,

$R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, m, n, q, và là như được xác định trên đây

hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng.

Nhóm thứ tư được ưu tiên hơn của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức (I) trong đó

$R_1$ và $R_2$ được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl hoặc etyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl, ($C_2$-$C_6$) aminoalkynyl, ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Cy là 9H-purin-6-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được lựa chọn từ: halogen; -$NR_{12}R_{13}$; ($C_1$-$C_6$) alkyl, aryl được thế hoặc không được thế; và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R_{12}$, $R_{13}$, m, n, q là như được xác định trên đây;

hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng.

Nhóm thứ năm được ưu tiên hơn của các hợp chất là nhóm các hợp chất có công thức (I) trong đó

$R_1$ và $R_2$ được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl hoặc etyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ được lựa chọn từ ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl, ($C_2$-$C_6$) aminoalkynyl, ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Cy là pyrimidin-4-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được lựa chọn từ: halogen, $-NR_{12}R_{13}$, -CN, $(C_1-C_6)$ alkyl,

$R_7$, $R_9$, $R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$, $R_{13}$, $R_{14}$, m, n, q, và là như được xác định trên đây

hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất được liệt kê dưới đây:

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylthio)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylthio)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylthio)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylthio)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylthio)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)propyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

4-Amino-8-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-(1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-(3-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-(1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

4-amino-6-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etylamino)pyrimidin-5-carbonitril;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-xyclohexenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(pyridazin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(6-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thiazol-2-yl)axetamit;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(xyclopropylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(4-metylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamit;

4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;

4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-

hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((bis(2-hydroxyetyl)amino)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(hydroxymetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperazin-2-on;

Axit 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophene-2-carboxylic;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on;

4-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;

4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;

4-amino-6-((1-(4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-carbonitril;

4-phenyl-3-(1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;

4-phenyl-3-(1-(pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)pyridin-3-yl)-4-flobenzensulfonamit;

3-(1-(4-amino-3-(5-aminopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(6-hydroxypyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-flo-6-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-6-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-3-luu huỳnh pentaflorua)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)nicotinonitril;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-aminoxyclohex-1-en-1-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on; 3-(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

4-phenyl-3-(1-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;

4-phenyl-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;

2-amino-N-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit;

3-(1-(4-amino-3-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-

yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

4-amino-6-((1-(1-oxo-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-3-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-carbonitril;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(4-amino-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-5-flophenol;

5-(4-amino-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)pyridin-3-ol;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

benzyl 4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperazin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(3-(dimetylamino)propyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(4-(dimetylamino)butanoyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-

isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(2-(dimetylamino)axetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidine-4-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on; 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylazetidin-3-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-(xyclopropylmetyl)azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-4-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-flo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-isopropyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

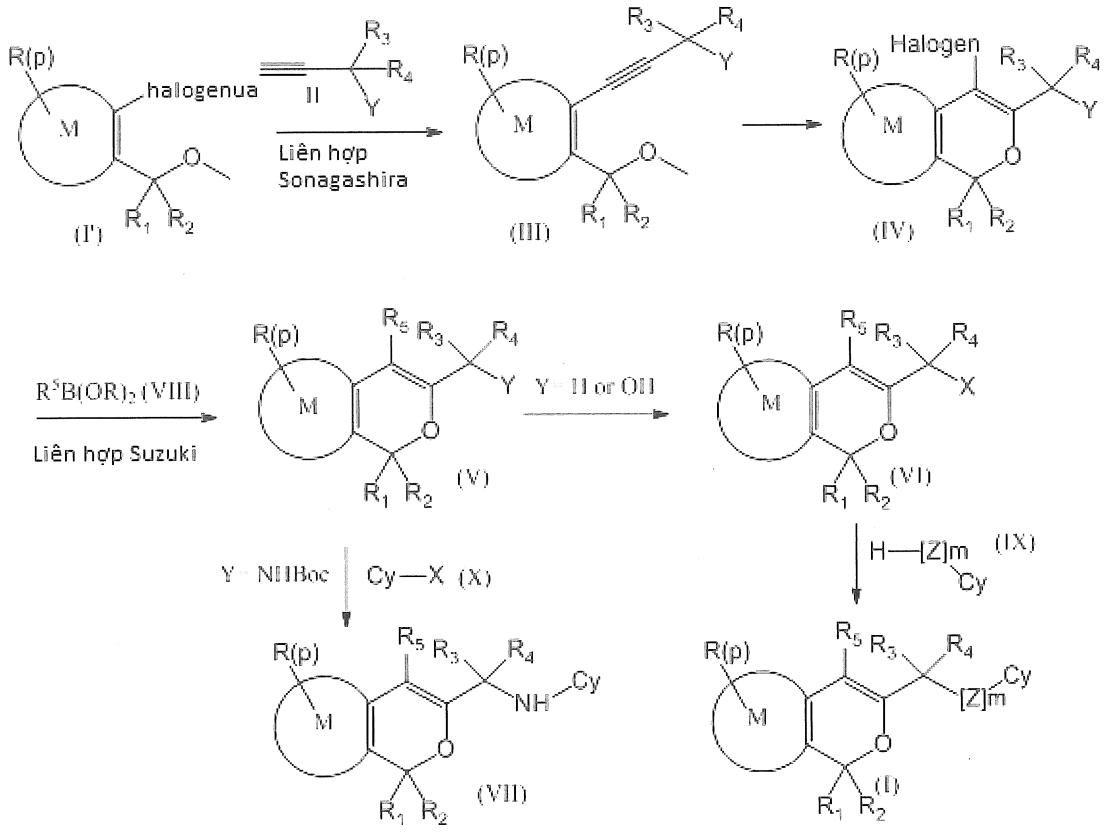
Đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

Đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

và muối dược dụng của nó.

Các hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các hợp chất được liệt kê trên đây thông thường có thể được điều chế theo quy trình được phác thảo trong các sơ đồ thể hiện dưới đây sử dụng các phương pháp đã biết thông thường. Gốc M là gốc 1,2-phenylen-diyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R(p).

Sơ đồ 1




Alpha-aryl- hoặc alpha-heteroaryl - benzoate este có công thức (I') trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O) được cho phản ứng với alkyne có công thức (II) trong các điều kiện liên hợp chéo Sonogashira thích hợp với sự có mặt của chất xúc tác paladi như được mô tả trong "Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 211-229, 2004.

Alkyne (II) như prop-2-yn-1-ol và but-3-yn-2-ol là có sẵn trên thị trường hoặc các chất dẫn xuất của nó như tert-butyl but-3-yn-2-ylcarbamat có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường đã biết.

Chất trung gian (III) có thể được đóng vòng thành halogenua tương ứng có công thức (IV) bằng phản ứng với $CuBr_2$với sự có mặt của bazơ thích hợp theo Li, JH et al, Synthesis 3, 400-406, 2007, hoặc sử dụng iot. Hợp chất (IV) có thể được chuyển hóa tiếp thành (V) bằng phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este $R_5B(OR)_2$ (VIII) thích hợp. Axit boronic và các este có công thức (VIII) là có sẵn trên thị trường.

Các hợp chất có công thức (VII), tương ứng với các hợp chất có công thức (I) trong đó Z=NH và m=1, có thể được điều chế một cách tùy ý bằng con đường tổng hợp được minh họa trong sơ đồ 1 từ hợp chất có công thức (V).

Khi nhóm Y biểu diễn nhóm hydroxy, hợp chất (V) được chuyển hóa trong

(VI), trong đó nhóm X biểu diễn nhóm rời chuyển thích hợp như nguyên tử halogenua, bằng phản ứng với tác nhân halogenua hóa thích hợp như $PBr_3$.

Khi nhóm Y biểu diễn hydrogen, hợp chất (V) được chuyển hóa trong (VI), trong đó nhóm X biểu diễn nhóm rời chuyển thích hợp như nguyên tử halogenua, bằng phản ứng với N-bromosucxinimit.

Hợp chất (VI) cuối cùng được cho phản ứng với chất ái nhân trên cơ sở nitơ hoặc lưu huỳnh (IX) như 9H-purin-6-amin, 9H-purin-6-thiol hydrat, tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin để tạo thành hợp chất (I).

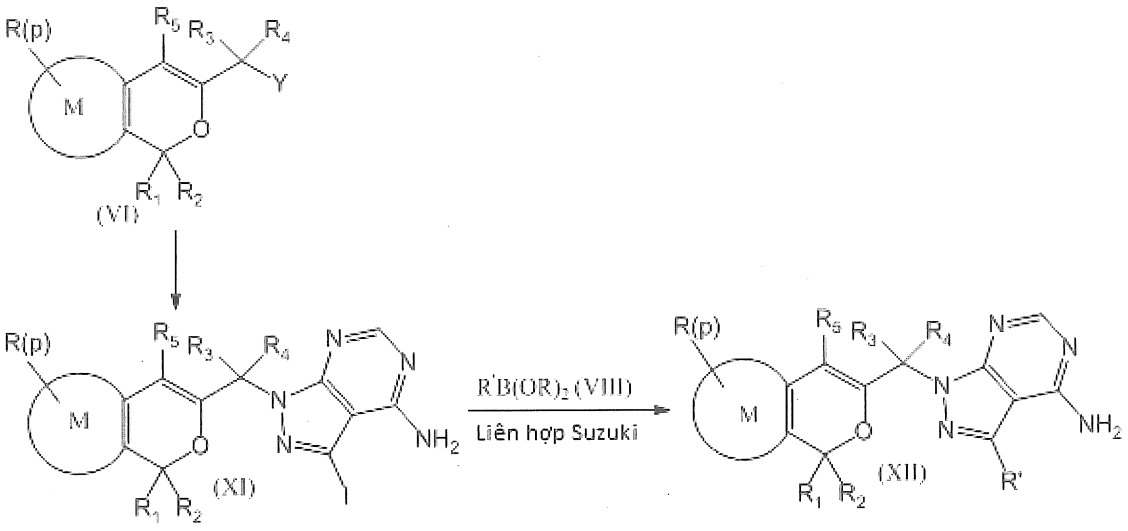
Khi nhóm Y biểu diễn nhóm amino được bảo vệ với nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, hợp chất (V) được khử bảo vệ trong điều kiện axit và được phản ứng với chất dẫn xuất halogenua thích hợp Cy-Cl (X) để tạo thành hợp chất có công thức (VII).

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 1-35, 43-45, 47, 50, 80-84, 104-110, 115-117, 122-124, 126 và 127.

Sử dụng các phương pháp tương tự như được mô tả trong sơ đồ 1, hợp chất (XII), tương ứng với hợp chất (I) trong đó m=0 (Z là vắng mặt) và Cy là 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl tùy ý được thế, có thể được tổng hợp như được phác thảo trong sơ đồ 2 từ hợp chất (VI) và 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin có sẵn trên thị trường để tạo thành hợp chất (XI) mà có thể được chuyển hóa tiếp thành hợp chất (XII) bằng phản ứng liên hợp Suzuki. Axit boronic và các este có công thức (VIII) là có sẵn trên thị trường.

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 35-42, 46, 48-49, 51, 54, 58, 63, 72-73, 79, 111, 118-120, 125, 133, 161-165 và 175.

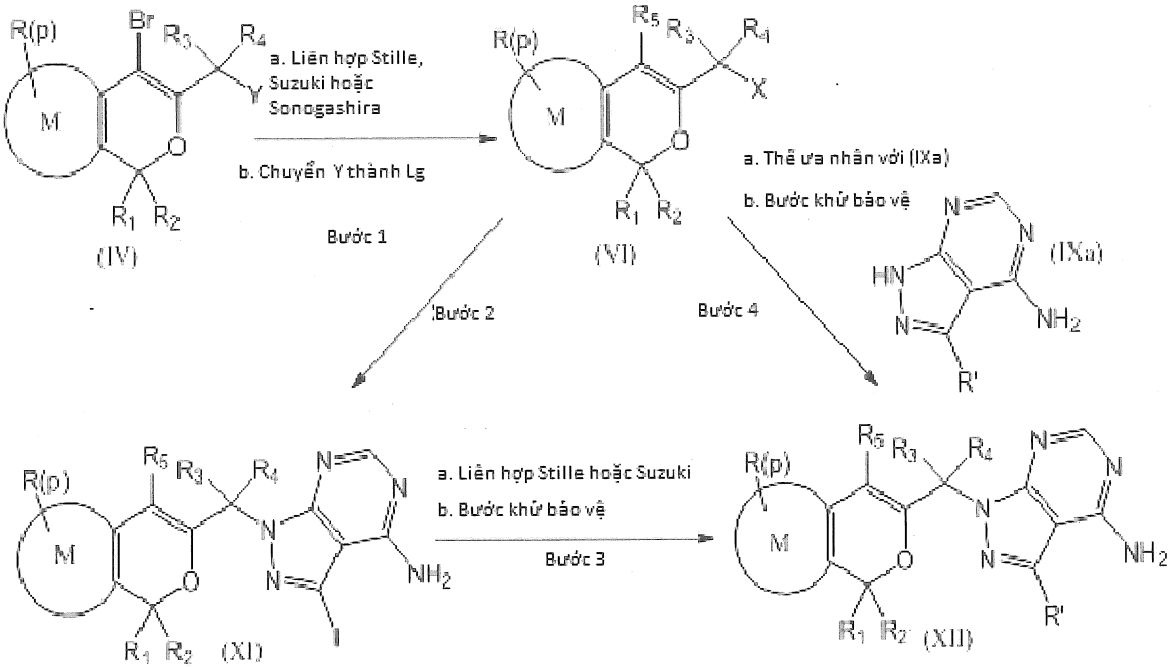
Sơ đồ 2




Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất (XII) có thể được điều chế theo sơ đồ 2a từ hợp chất (XI) bằng phản ứng liên hợp chéo Stille, Suzuki (sơ đồ 2a, bước 3a), sử dụng chất phản ứng hữu cơ-thiếc hoặc hữu cơ-bo (VIII) và chất xúc tác paladi, hoặc từ hợp chất (VI) bằng việc thế ái nhân sử dụng tác nhân ái nhân trên cơ sở nitơ (IXa), như 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin tùy ý được thế (sơ đồ 2a, bước 4a). ). Hợp chất (VI) trong đó X là nhóm rời chuyển thích hợp (Lg) như nguyên tử halogenua, có thể được điều chế từ hợp chất (IV) phản ưng liên hợp chéo Suzuki, Stille hoặc Sonogashira (sơ đồ 2a, bước 1a) sau đó là thế nhóm hydroxyl với tác nhân halogenua hóa thích hợp như, ví dụ, $PBr_3$ (sơ đồ 2a, bước 1b). Một số hợp chất (XII) có thể chứa nhóm hidroxyl hoặc amino được bảo vệ mà sau đó được loại bỏ theo các quy trình đã được biết đến rộng rãi (sơ đồ 2a, bước 3b và 4b).

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 52-53, 56-57, 59-62, 68-71, 85-103, 112-114, 131-132, 144-149, 152-153, 158-160.

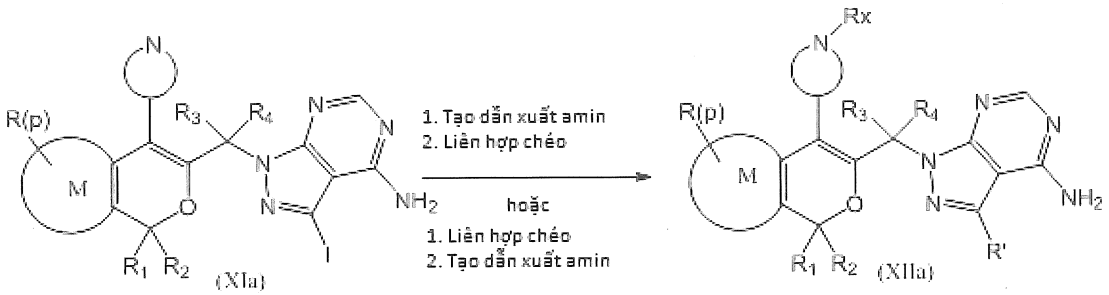
Sơ đồ 2a




Theo sơ đồ 3, các hợp chất có công thức (XIa), trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O), có thể được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế hợp chất (XI), trong đó R5 là nhóm ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl chứa amin -NH bậc hai thích hợp. Hợp chất (XIa) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (XIIa), trong đó Rx là phần tử thế thích hợp như nêu trên đây bằng trình tự của hai phản ứng bao gồm phản ứng tạo dẫn xuất amin (bước 1), trong điều kiện amin hóa khử với hợp chất cacbonyl thích hợp, hoặc theo cách khác bằng phản ứng liên hợp amit với axit carboxylic thích hợp, sau đó là phản ứng liên hợp chéo Suzuki với axit boronic thích hợp (bước 2). Để điều chế một số hợp chất (XIIa), quy trình có thể được đảo ngược.

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 65-66, 150-151, 154-157, 171-174.

Sơ đồ 3

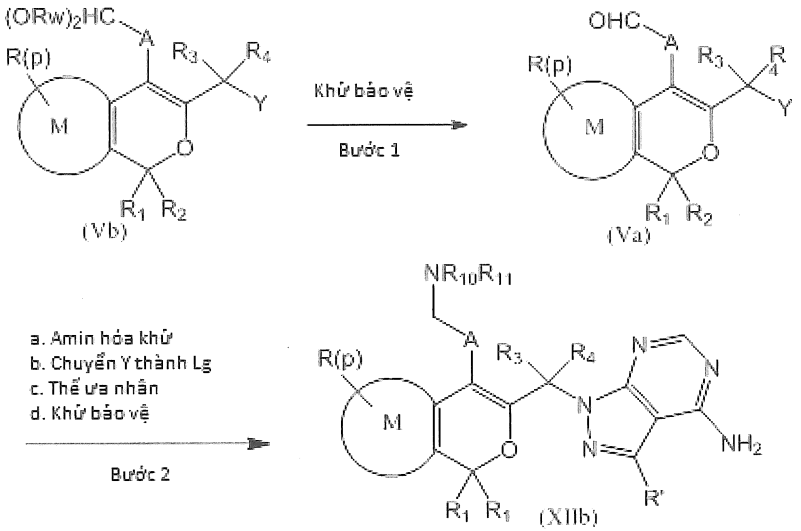



(XIa) (XIIa)

Theo một phương án của sáng chế (Va), trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O) và Y biểu diễn nhóm hydroxyl, và R5 là nhóm aryl hoặc heteroaryl A; được thế bằng nhóm aldehyt, có thể được điều chế từ hợp chất (IV) tương nhự như sơ đồ 1, bằng phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este CHO-A-B(ORz)$_2$ thích hợp, hoặc theo cách khác, từ việc khử bảo vệ hợp chất (Vb) trong điều kiện axit (sơ đồ 4, bước 1). Hợp chất có công thức (Vb) có thể được điều chế từ hợp chất (IV) bằng phản ứng liên hợp Suzuki với axit boronic hoặc este (RwO)$_2$CH-A-B(ORz)$_2$ thích hợp, chứa aldehyt được bảo vệ. Hợp chất (Va) có thể được chuyển hóa thành (XIIb) bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc một hoặc bậc hai thích hợp (sơ đồ 4, bước 2a), sau đó là đưa vào nhóm rời chuyển thích hợp (Lg), như nguyên tử brom (SCHEMA 4, bước 2b), và cuối cùng là phản ứng với chất ái nhân thích hợp (IX) (sơ đồ 4, bước 2c). Các hợp chất (XIIb) có thể chứa nhóm hydroxyl được bảo vệ, nhóm này có thể được loại bỏ theo các quy trình đã biết rộng rãi (sơ đồ 4, bước 2d).

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 134-135, 139-142.

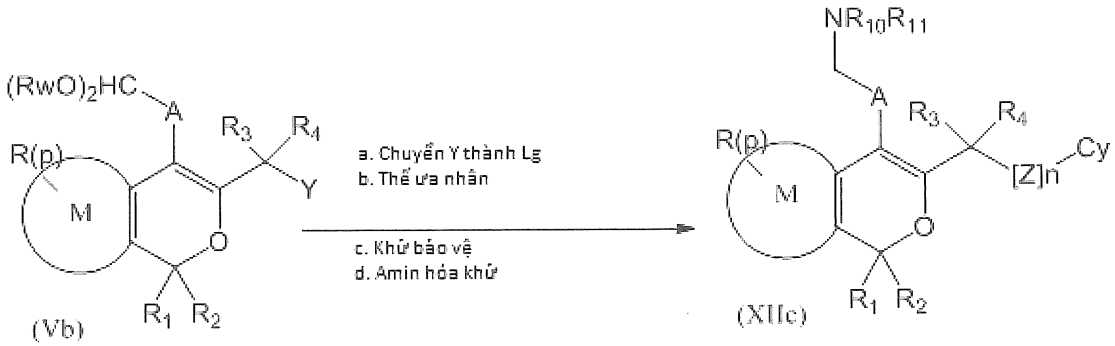
Sơ đồ 4




Theo cách khác, theo sơ đồ 5, hợp chất (Vb), trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O) và Y biểu diễn nhóm hydroxyl, có thể được biến đổi thành hợp chất (XIIc), bằng cách chuyển Y thành nhóm rời chuyển thích hợp (Lg), như nguyên tử brom (bước a), sau đó là thế ưa nhân với chất ưa nhân trên cơ sở nitơ thích hợp (IX) (bước b), khử bảo vệ của nhóm cacbonyl trong điều kiện axit (bước c) và cuối cùng là amin hóa khử với amin thích hợp trong sự sự có mặt của tác nhân khử như natri triaxetoxyborohydrit.

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 67, 73-77, 143.

Sơ đồ 5

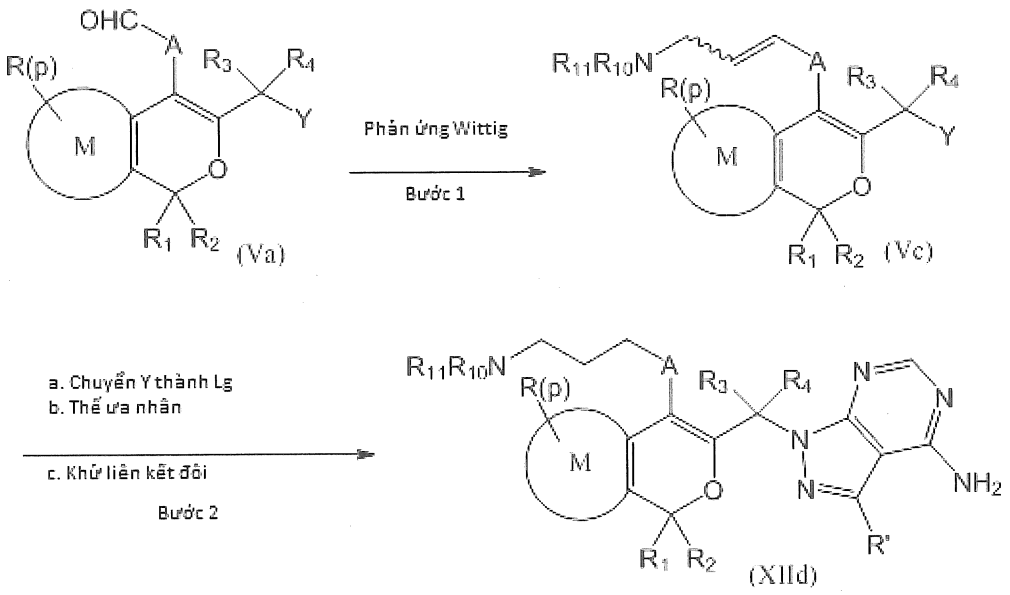



Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất (Va) trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O) và Y biểu diễn nhóm hydroxyl, có thể được chuyển

hóa thành hợp chất (Vc) bằng phản ứng Wittig với triphenylphosphoni bromua (sơ đồ 6, bước 1). Hợp chất (Vc) sau đó được chuyển hóa thành hợp chất (XIId) bằng cách chuyển Y thành nhóm rời chuyển thích hợp, như nguyên tử brom (sơ đồ 6, bước 2a), sau đó là thế ưa nhân với chất ưa nhân trên cơ sở nitơ thích hợp (IX) (sơ đồ 6, bước 2b) và cuối cùng là khử liên kết đôi bằng tác nhân khử thích hợp như trietyl silan với sự có mặt của Pd/C.

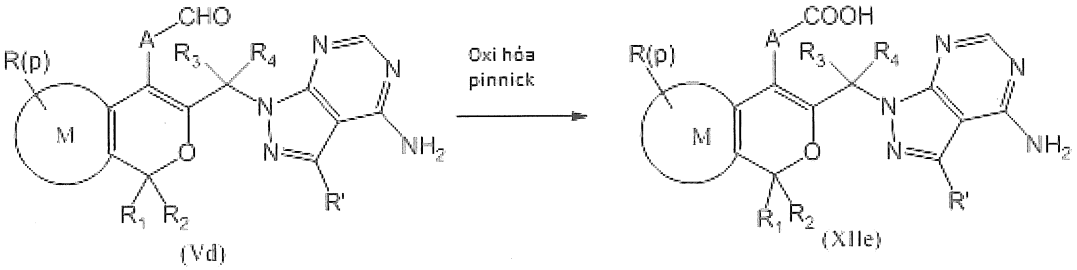
Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 137 và 138.

Sơ đồ 6




Theo sơ đồ 7, hợp chất (Vd), trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O), trong đó R5 là chất đệm heteroaryl A, có thể được chuyển hóa thành hợp chất (XIIe) bằng phản ứng oxy hóa Pinnick (Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Laszlo Kurti, Barbara Czako, Elsevier, Academic Press, 2005). Hợp chất (Vd) có thể được điều chế từ hợp chất (Vb) theo bước a, b và c của sơ đồ 5. Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở ví dụ 78.

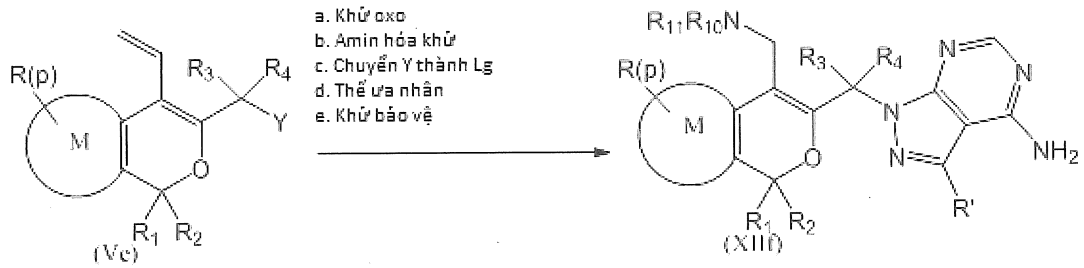
Sơ đồ 7




Theo một phương án của sáng chế, theo sơ đồ 8, các hợp chất (XIIf), trong đó R1 và R2 được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (C=O), có thể được điều chế từ hợp chất (Ve). Hợp chất Ve có thể được chuyển hóa thành aldehyt bằng khử oxo (bước a) và sau đó thành amin bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc hai thích hợp như morpholine với sự có mặt của chất khử như natri triacetoxyborohydride (bước b). Nhóm Y biểu diễn nhóm hydroxyl và sau đó được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển thích hợp (Lg) và được rời chỗ bởi chất ưa nhân trên cơ sở nitơ (IX) (bước d), sau đó là khử bảo vệ của nhóm hydroxyl (bước e). Hợp chất Ve có thể được điều chế bằng phản ứng liên hợp Stille với vinyl tributyl-thiếc và chất xúc tác Pd từ IV theo sơ đồ 2, bước 1a.

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở ví dụ 130.

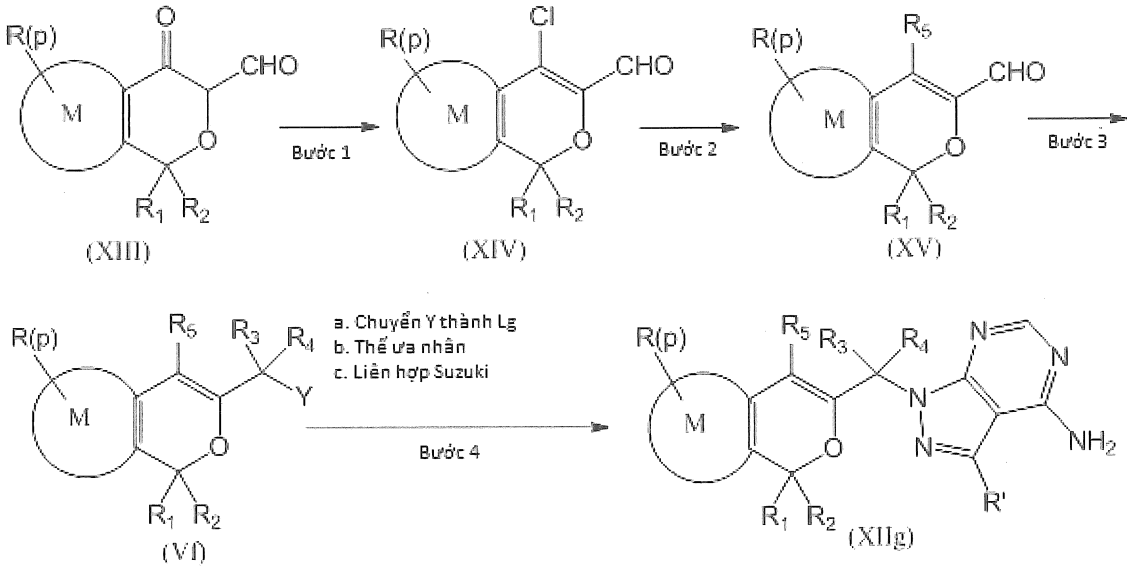
Sơ đồ 8




Theo một phương án của sáng chế, theo sơ đồ 9, hợp chất (Vf), trong đó R1 = R2 = R3 = R4= H, có thể được điều chế từ hợp chất (XIII), như, ví dụ, đối với isochroman-4-on có sẵn trên thị trường. Hợp chất (XIII) có thể được chuyển hóa thành clorua (XIV) (sơ đồ 9, bước 1), bằng phản ứng với tác nhân halogen hóa như $POCl_3$. Hợp chất (XIV) sau đó có thể được chuyển hóa thành (XV) bằng phản ứng liên hợp

Suzuki với axit boronic thích hợp (sơ đồ 9, bước 2) và cuối cùng thành hợp chất (Vf) bằng cách khử chất phản ứng hydrua natri bohydrua.

Sơ đồ 9




hợp chất có công thức (Vf) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (XIIg), trong đó R1 = R2 = R3 = R4= H, bằng cách tương tự như quy trình tổng hợp thể hiện trong sơ đồ 2a, bước 2 và 3, bằng cách chuyển Y thành Lg thích hợp (sơ đồ 9, bước 4a), sau đó là thế ưa nhân với chất ưa nhân thích hợp, như 3-Iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, và cuối cùng là phản ứng liên hợp Suzuki (sơ đồ 9, bước 4b,c).

Sơ đồ này cung cấp con đường tổng hợp để điều chế hợp chất ở các ví dụ 128 và 129.

Các hợp chất 46a/b, 49a/b, 67a/b, 68a/b, 76a/b, 137a/b, 138a/b, 166a/b, 167a/b, 168a/b, 169a/b, 176a/b tinh sạch về mặt đồng phân đối ảnh có thể được điều chế từ các raxemat tương ứng bằng cách tác bất đối các hợp chất raxemat gốc hoặc các chất tương tự được bảo vệ ở giai đoạn cuối sau đó là bước bảo vệ thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế hoạt tính kinaza, cụ thể là hoạt tính PI3-kinaza. Nói chung, các hợp chất là chất ức chế PI3K có thể hữu dụng trong điều trị nhiều chứng rối loạn liên quan đến các cơ chế của enzym PI3K.

Theo một phương án, các chứng rối loạn mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các bệnh về hô hấp được lựa chọn từ ho tự phát mạn tính, hen biến thể từ ho, ho liên quan đến khối u ngực hoặc ung thư phổi, ho do virut hoặc sau khi nhiễm virut, hội chứng ho đường thở trên (UACS), hoặc ho do chảy mũi sau,

hoặc ho liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản (cả dạng axit và không axit reflux), bệnh hen, viêm cuống phổi mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh phổi mô kẽ, (như chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF)), bệnh tim xung huyết, bệnh sacoid, nhiễm trùng (như ho gà), bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF)); nhiễm trùng do virut (bao gồm bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do virut và sự tăng mức độ nghiêm trọng do virut đối vớicác bệnh về hô hấp; các chứng nhiễm trùng đường hô hấp không do virut bao gồm aspergillosis và leishmaniasis; các bệnh dị ứng bao gồm viêm mũi dị ứng và viêm da cơ địa; các bệnh tự miễn dịch bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng; các bệnh viêm bao gồm bệnh viêm ruột; các bệnh về tim mạch bao gồm chứng huyết khối và chứng vữa xơ động mạch; bệnh máu ác tính; các bệnh thoái hóa thần kinh; bệnh viêm tụy; suy đa cơ quan; các bệnh về thận; kết tụ tiểu cầu; ung thư; di dộng tinh trùng; thải loại mảnh cấy/ghép; thải loại mảnh ghép; các tổn thương phổi; và các chứng đau bao gồm chứng đau liên quan đến bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh viêm xương khớp, đau lưng, đau do viêm nói chung, đau dây thần kinh sau zona, đau dây thần kinh do bệnh tiểu đường, đau thần kinh do viêm (chấn thương), đau dây thần kinh chia ba và đau thần kinh trung ương.

Theo phương án khác, chứng rối loạn có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế được lựa chọn từ nhóm bao gồm ho tự phát mạn tính, hen thể ho, ho liên quan đến khối u ngực hoặc ung thư phổi, ho do virut hoặc sau khi nhiễm virut, hội chứng ho đường thở trên (UACS), ho do chảy mũi sau, ho liên quan đến bệnh trào ngược dạ dày thực quản (cả dạng trào ngược axit và không axit), bệnh hen, viêm cuống phổi mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và bệnh phổi mô kẽ (như chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF).

Trong phương án khác, chứng rối loạn được lựa chọn từ nhóm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), chứng xơ hóa phổi tự phát (IPF), chứng ho và ho mạn tính.

Phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng lượng an toàn và hiệu quả của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó cho bệnh nhân cần sử dụng. Như được sử dụng ở đây, "lượng an toàn và hiệu quả" trong sự tham khảo đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó hoặc tác nhân có hoạt tính về mặt dược phẩm khác có nghĩa là lượng hợp chất đủ để điều trị tình trạng của bệnh nhân nhưng

đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng và tuy nhiên, nó có thể được xác định theo cách thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được dùng một lần hoặc theo chế độ phân liều trong đó số liều được dùng ở các khoảng cách khác nhau trong cùng một khoảng thời gian. Các liều dùng hàng ngày điển hình có thể thay đổi phụ thuộc vào đường dùng cụ thể đã lựa chọn.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm của các hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng, ví dụ các chất được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Việc dùng các hợp chất của sáng chế và các dược phẩm của nó có thể được thực hiện theo nhu cầu của bệnh nhân, ví dụ, dùng theo đường miệng, đường mũi, đường ngoài ruột (dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức và bằng cách truyền), theo đường hít, đường trực tràng, đường âm đạo, theo vùng giới hạn, dùng cục bộ, đường qua da, và bằng đường mắt.

Các dạng liều uống dạng rắn khác nhau có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng rắn như các viên nén, gelcap (viên vỏ gel), các viên nang, viên nén dài, bột mịn, viên hình thoi và khối bột. Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất mang dược dụng, các chất pha loãng khác nhau (như sucroza, mannitol, lactoza, tinh bột) và các tá dược đã biết, bao gồm các tác nhân tạo huyền phù, các chất làm tan, các chất đệm, các chất liên kết, các chất phân rã, các chất bảo quản, các chất màu, các chất tạo hương, các chất làm trơn và các chất tương tự. Các viên nang, viên nén và gel giải phóng theo thời gian là cũng có lợi trong việc dùng các hợp chất theo sáng chế.

Các dạng liều uống lỏng khác nhau cũng có thể được sử dụng để dùng các hợp chất theo sáng chế, bao gồm cả dung dịch chứa nước và không chứa nước, các nhũ tương, huyền phù, sirô và cồn ngọt. Các dạng liều như vậy cũng có thể chứa các chất pha loãng trơ đã biết thích hợp như nước và các tá dược đã biết thích hợp như chất bảo quản, tác nhân làm ướt, chất làm ngọt, chất tạo hương, cũng như các tác nhân làm nhũ hóa và/hoặc tạo huyền phù các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được tiêm, ví dụ, theo đường trong tĩnh mạch, ở dạng dung dịch tiệt trùng đẳng trương. Các dạng bào chế khác là cũng có thể.

Các loại viên đặt để dùng theo đường trực tràng các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất với tá dược thích hợp như bơ cacao, các salixylat và các polyetylen glycol.

Các chế phẩm để dùng theo đường âm đạo có thể ở dạng kem, gel, hồ nhão, bọt, hoặc chế phẩm phun chứa thêm các chất, ngoài thành phần hoạt tính, như các chất mang thích hợp, là cũng được biết.

Để dùng cục bộ, dược phẩm có thể ở dạng kem, dầu bôi, dầu xoa, thuốc xức, nhũ tương, huyền phù, gel, dung dịch, hồ nhão, bột, dạng phun, và dạng giọt thích hợp để dùng cho da, mắt, tai hoặc mũi. Việc dùng cục bộ có thể bao gồm việc dùng qua da thông qua các dạng như miếng dán da.

Để điều trị các bệnh về đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế được ưu tiên dùng theo đường hít.

Các chế phẩm hít bao gồm bột hít, các dạng sol khí đo chứa chất đẩy hoặc chế phẩm hít không chứa chất đẩy.

Để dùng ở dạng bột khô, dụng cụ hít liều đơn hoặc đa liều đã được biết đến trong lĩnh vực có thể được sử dụng. Trong trường hợp bột, có thể được độn vào gelatin, chất dẻo hoặc nang, ống hoặc gói phồng hoặc trong vật chứa.

Chất pha loãng hoặc chất mang, chất trơ về mặt hóa học, không độc thông thường đối với các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, lactoza hoặc bất kì chất phụ gia khác thích hợp để cải thiện sự phân đoạn có thể hít được có thể được thêm vào các hợp chất dạng bột theo sáng chế.

Các sol khí để hít chứa các khí đẩy như hydrofloalkan có thể chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng dung dịch hoặc dạng phân tán. Các chế phẩm được dẫn bởi chất đẩy cũng có thể chứa các thành phần khác như đồng dung môi, chất ổn định hoặc tùy ý thêm tá dược khác.

Các chế phẩm hít không chứa chất đẩy chứa các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù trong nước, môi trường rượu hoặc rượu hydro và có thể được cấp bằng vòi hoặc máy khí dung siêu âm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng máy khí dung tạo sương mịn như Respimat®.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng hoạt chất đơn hoặc phối hợp với các hoạt chất dược khác bao gồm các chất hiện nay được dùng trong điều trị các chứng rối loạn hô hấp, ví dụ, các chất chủ vận beta$_2$-, các chất kháng muscarin, các

corticosteroit, các chất ức chế enzym kinaza hoạt hóa bởi sự phân bào (P38 MAP kinaza), các chất ức chế tiểu đơn vị beta kappa-B kinaza yếu tố nhân (nuclear factor kappa-B kinaza subunit beta inhibitors -IKK2), các chất ức chế elastaza ái nhân của người (human neutrophil elastase - HNE), các chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), các chất điều biến leukotrien, các chất kháng viêm không steroit (NSAIDs) và các chất điều biến nước nhầy.

Liều dùng của các hợp chất theo sáng chế dựa vào nhiều yếu tố bao gồm bệnh cụ thể được điều trị, sự nghiêm trọng của các triệu chứng, đường dùng, tần suất của các khoảng giữa các liều, hợp chất cụ thể được dùng, hiệu lực, profin độc tính và profin dược động của hợp chất.

Có lợi nếu các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng, ví dụ, ở liều nằm trong khoảng từ 0,001 và 1000 mg/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 500 mg/ngày.

Khi các hợp chất có công thức (I) được dùng theo đường hít, chúng được ưu tiên đưa ra ở liều nằm trong khoảng giữa 0,001 và 500 mg/ngày, tốt hơn là khoảng giữa 0,1 và 200 mg/ngày.

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Điều chế các chất trung gian và ví dụ

Tên hóa học của các hợp chất được tạo với phần mềm Structure To Name Enterprise 10,0 Cambridge.

Các chữ viết tắt

$Et_2O$ = dietyl ete; $Et_3N$ = trietyl amin; DCE = 1,2-dicloetan; TEA = trietyl amin; DCC = N,N'-Dixyclohexylcarbodiimit; HOBt = Hydroxybenzotriazol; HATU = (Dimetylamino)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metaniminium hexaflophosphat; HBTU = N,N,N′,N′-Tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uronium hexaflophosphat, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat; EDC = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua; DMAP = 4-dimetylaminopyridin; DMF = dimetylformamit; EtOAc = Etyl axetat; RT = nhiệt độ phòng; THF = tetrahydrofuran; DCM = diclometan; MeOH = rượu metylic; EtOH = rượu etylic; LHMDS = Lithi bis(trimetylsilyl)amit; m-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic; TFA = axit trifloaxetic; LC-MS = Sắc kí lỏng/Sắc khí khối phổ; HPLC = sắc kí lỏng cao áp; MPLC = sắc kí lỏng áp trung bình; SFC = Sắc kí lỏng siêu

tới hạn; dppf = 1,1'- Bis( diphenylphosphino) feroxen; X-Phos-Pd-G2 = Clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropyl-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II); S-Phos-Pd-G2 = Clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimethoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II); DIEA hoặc DIPEA = N,N-Diisopropyletylamin; MeCN = Axetonitril; MTBE = tert-Butyl metyl ete; Ac2O = axetic anhydrit; AcCl = axetyl clorua; HBTU = N,N,N′,N′-Tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uronium hexaflophosphat, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat; TBDMSCl = tert-Butyl(clo)dimetylsilan; DMSO = Dimetylsulfoxit; BoC2O = di-tert-butyl dicacbonat; UPLC = Sắc kí lỏng siêu hiệu năng.

Chi tiết của thử nghiệm chung

Đặc tính NMR:

Quang phổ $^1$H-NMR trên quang phổ kế Varian MR-400 hoạt động ở 400 MHz (tần số proton), được trang bị: cuộn gradient-z tự che chắn dải rộng 1H/nX 5 mm để dò ngược, đơn vị kênh khóa số đoteri, đơn vị dò kỹ thuật số tách tín hiệu quadrature với bộ chuyển tần số bù vật truyền, hoặc trên Agilent VNMRS-500 hoặc trên các quang phổ kế Bruker Avance 400. Độ dịch chuyển hóa học được ghi nhận là các giá trị δ tính theo ppm tương ứng với trimetyl silan (TMS) là tiêu chuẩn nội bộ. Các hằng số bắt cặp (các giá trị J) được đưa ra theo đơn vị héc (Hz) và các độ bội được ghi nhận sử dụng các chữ viết tắt sau đây (s= singlet (đơn), d=doublet (kép), t=triplet (ba), q=quartet (bốn), m=multiplet (đa), br=broad (rộng), nd=không xác định).

Các phương pháp phân tích LC/UV/MS

Thời gian lưu giữ LC/MS được ước lượng để ảnh hưởng bởi lỗi thử nghiệm là ± 0,5 phút.

LC/UV/MS – Phương pháp 1

Thiết bị LC: HPLC Alliance Nước (hoặc tương đương)

Cột: Kinetex 2,6 µm C18 100A 100 x 4,6 mm (Phenomenex)

Nhiệt độ cột (°C): 50,0

Các pha động: HCOONH4 0,025M pH3 (A); Axetonitril (B)

Dòng (ml/phút): 2,0 (phân tách trong MS 1:10)

Thời gian dừng (phút): 17,0

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 80,0 | 20,0 |
| 10,00 | 20,0 | 80,0 |
| 12,00 | 20,0 | 80,0 |
| 14,00 | 80,0 | 20,0 |
| 17,00 | 80,0 | 20,0 |

Dò UV: kênh 1 245 nm; kênh 2 254 nm

Thể tích nạp (ul): 5,00

Dung môi mẫu: Axetonitril

Thiết bị MS: Waters Quattro Micro API (hoặc tương đương)

Cực ES+

Mao dẫn (kV) 3,20

Nón (V) 20,00

Bộ chiết (V) 2,00

Thấu kính RF (V) 0,3

Cực ES-

Mao dẫn (kV) 3,20

Nón (V) 20,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 0,3

Nhiệt độ nguồn (°C) 110

Nhiệt độ khử dung môi (°C) 210

Dòng khí nón (L/giờ) 150

Dòng khí khử dung môi (L/giờ) 650

Thời gian quét (giây): 1,00

Thời gian chậm quét bên trong (giây): 0,10

Khoảng khối: 125 đến 1000

LC/UV/MS- Phương pháp 2

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương)

Cột: Kinetex 1,7 µm XB-C18 100A 100 x 2,1 mm (Phenomenex)

Nhiệt độ cột (°C) 50,0

Các pha động: $HCOONH_4$ 0,025M pH3 (A); Axetonitril + 0,1% Axit formic (B)

Dòng (ml/phút) 0,65 (phân tách trong MS 1:3)

Thời gian dừng (phút) 10,0

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 80,0 | 20,0 |
| 5,50 | 20,0 | 80,0 |
| 7,50 | 20,0 | 80,0 |
| 8,00 | 80,0 | 20,0 |
| 10,00 | 80,0 | 20,0 |

Dò UV: DAD

Khoảng đạt được UV (nm): 210-400

Thể tích nạp (ul) - 2,00

Dung môi mẫu: Axetonitril

Thiết bị MS: Waters ZQ (hoặc tương đương)

Cực ES+

Mao dẫn (kV) 3,00

Nón (V) 20,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 1,0

Cực ES-

Mao dẫn (kV) 3,00

Nón (V) 20,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 1,0

Nhiệt độ nguồn (°C) 110

Nhiệt độ khử dung môi (°C) 210

Dòng khí nón(L/giờ) 150

Dòng khí khử dung môi (L/giờ) 650

Khoảng khối: 100 đến 950

Thời gian quét (giây): 0,32

LC/UV/MS- Phương pháp 3

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương)

Cột: : Kinetex 1,7µm PFP 100A 100 x 2,1 mm (Phenomenex)

Nhiệt độ cột (°C) 55,0

Các pha động: HCOONH4 0,025M pH3 (A); Axetonitril (B)

Dòng (ml/phút) 0,45 (phân tách trong MS 1:3)

Thời gian dừng (phút) 10,0

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 85,0 | 15,0 |
| 5,00 | 55,0 | 45,0 |
| 5,50 | 20,0 | 80,0 |
| 6,50 | 20,0 | 80,0 |
| 7,00 | 85,0 | 15,0 |
| 10,0 | 85,0 | 15,0 |

Dò UV: DAD

Khoảng đạt được UV (nm): 210-400

Thể tích nạp (ul) - 2,00

Dung môi mẫu: Axetonitril

Thiết bị MS: Waters ZQ (hoặc tương đương)

Cực ES+

Mao dẫn (kV) 3,00

Nón (V) 20,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 1,0

Cực ES-

Mao dẫn (kV) 3,00

Nón (V) 20,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 1,0

Nhiệt độ nguồn (°C) 110

Nhiệt độ khử dung môi (°C) 210

Dòng khí nón(L/giờ) 150

Dòng khí khử dung môi (L/giờ) 650

Khoảng khối: 100 đến 950

Thời gian quét (giây): 0,32

LC/UV/MS- phương pháp 4

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996

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

Nhiệt độ cột (°C) 30,0

Các pha động: 95:5 $H_2O$:ACN+(0,1% HCOOH) (A); 5:95 $H_2O$:ACN+(0,1% HCOOH) (B)

Dòng (ml/phút) 0,6 (phân tách trong MS 1:6)

Thời gian dừng (phút) 3,5

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 100 | 0 |
| 0,50 | 100 | 0 |
| 2,20 | 0,0 | 100,0 |
| 2,70 | 0,0 | 100,0 |
| 2,90 | 100 | 0 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20)

Thể tích nạp (ul) - 1,00

Các dung môi mẫu: DMSO: MeOH: ACN với tỷ lệ là 1:3:3

Thiết bị MS: Waters ZQ (hoặc tương đương)

Cực ES

Mao dẫn (kV) 3,20

Nón (V) 25,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 0,1

Cực ES-

Mao dẫn (kV) 3,40

Nón (V) 24,00

Bộ chiết (V) 2,00

Thấu kính RF (V) 0,2

Nhiệt độ nguồn (°C) 130

Nhiệt độ khử dung môi (°C) 400

Dòng khí nón(L/giờ) 80

Dòng khí khử dung môi (L/giờ) 800

Khoảng khối: 60 đến 1200

Thời gian quét (giây): 0,4

LC/UV/MS- phương pháp 5

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996

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

Nhiệt độ cột (°C) 30,0

Các pha động: 95:5 H2O:ACN+(0,1% HCOOH) (A); 5:95 H2O:ACN+(0,1% HCOOH) (B)

Dòng (ml/phút) 0,6 (phân tách trong MS 1:6)

Thời gian dừng (phút) 3,5

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 100 | 0 |
| 0,50 | 100 | 0 |
| 10,0 | 0,0 | 100,0 |
| 11,0 | 0,0 | 100,0 |
| 12,0 | 100 | 0 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20)

Thể tích nạp (ul) - 1,00

Dung môi mẫu: DMSO: MeOH: ACN tỷ lệ 1:3:3

Thiết bị MS: Waters ZQ (hoặc tương đương)

Cực ES

Mao dẫn (kV) 3,20

Nón (V) 25,00

Bộ chiết (V) 3,00

Thấu kính RF (V) 0,1

Cực ES-

Mao dẫn (kV) 3,40

Nón (V) 24,00

Bộ chiết (V) 2,00

Thấu kính RF (V) 0,2

Nhiệt độ nguồn (°C) 130

Nhiệt độ khử dung môi (°C) 400

Dòng khí nón(L/giờ) 80

Dòng khí khử dung môi (L/giờ) 800

Khoảng khối: 60 đến 1200

Thời gian quét (giây): 0,4

LC/UV/MS – phương pháp 6

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996. Cột: Acquity UPLC CSH C18 1,7um 130A 50X2,1mm. Nhiệt độ cột (°C) 50,0. Các pha động: $HCOONH_4$ 0,025M pH 3 (A); ACN + 0,1% HCOOH (B). Dòng (ml/phút) 0,35 (phân tách trong MS 1:3). Thời gian dừng (phút) 10

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 80 | 20 |
| 5,50 | 20 | 80 |
| 7,5 | 20 | 80 |
| 8 | 80 | 20 |
| 10 | 80 | 20 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20). Thể tích nạp (ul) - 2,00. Dung môi mẫu: $H_2O$/ACN 80/20

LC/UV/MS- phương pháp 7

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò

PDA 2996. Cột: Kinetex 1,7u PFP 100A 100 x 2,1 mm (Phenomenex). Nhiệt độ cột (°C) 55,0. Các pha động: $HCOONH_4$ 0,025M pH 3 (A); ACN/MeOH 50/50 (B). Dòng (ml/phút) 0,45 (phân tách trong MS 1:3). Thời gian dừng (phút) 10.

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,0 | 85 | 15 |
| 5,0 | 55 | 45 |
| 5,5 | 20 | 80 |
| 6,5 | 20 | 80 |
| 7,0 | 85 | 15 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20). Thể tích nạp (ul) - 2,00. Dung môi mẫu: ACN

LC/UV/MS- phương pháp 8

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996. Cột: Kinetex 1,7u PFP 100A 100 x 2,1 mm (Phenomenex). Nhiệt độ cột (°C) 55°C. Các pha động: $HCOONH_4$ 0,025M pH 3 (A); ACN/MeOH 85/15 (B). Dòng (ml/phút) 0,45 (phân tách trong MS 1:3). Thời gian dừng (phút) 10

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,0 | 85 | 15 |
| 5,0 | 55 | 45 |
| 5,5 | 20 | 80 |
| 6,5 | 20 | 80 |
| 7,0 | 85 | 15 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20). Thể tích nạp (ul) - 2,00. Dung môi mẫu: ACN

LC/UV/MS- phương pháp 9

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 50x2,1 mm. Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: 95:5 $H_2O$:ACN+(0,1% HCOOH) (A); 5:95 $H_2O$:ACN+(0,1% HCOOH) (B). Dòng (ml/phút) 1 ml/phút. Thời gian dừng (phút) 2.

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 99 | 1 |
| 1,50 | 0,1 | 99,9 |
| 1,90 | 0,1 | 99,9 |
| 2,00 | 99 | 1 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20). Thể tích nạp (ul) - 1,00

LC/UV/MS- phương pháp 10

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996. Cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 um 50x2,1 mm. Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: 95:5 H2O:ACN+(0,1% HCOOH) (A); 5:95 H2O:ACN+(0,1% HCOOH) (B). Dòng (ml/phút) 1 ml/phút. Thời gian dừng (phút) 4.

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 99 | 1 |
| 3,50 | 0,1 | 99,9 |
| 3,90 | 0,1 | 99,9 |
| 4,00 | 99 | 1 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20). Thể tích nạp (ul) - 1,00

LC/UV/MS- phương pháp 11

Thiết bị LC: Acquity Waters UPLC (hoặc tương đương) được nối với máy dò PDA 2996. Cột: Phenomenex Kinetex 1,7 um C8 100*2,1 mm. Nhiệt độ cột (°C) 55,0. Các pha động: Amoni Format 25mM pH 3(A): ACN +0,1% (B). Dòng (ml/phút) 0,5 ml/phút. Thời gian dừng (phút) 10

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,0 | 99 | 1 |
| 0,5 | 99 | 1 |
| 3,0 | 70 | 30 |

| | | |
|---|---|---|
| 6,5 | 50 | 50 |
| 7,5 | 20 | 80 |
| 8,0 | 20 | 80 |
| 8,10 | 99 | 1 |
| 10,0 | 99 | 1 |

Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu nm 210, End Dò UV: Dò BPI (Bước sóng khởi đầu 210 nm, Bước sóng kết thúc 400 nm, Tỷ lệ lấy mẫu phổ/giây = 20). Thể tích nạp (ul) - 1,00

LC/UV/MS- phương pháp 12

Thiết bị LC: UPLC/MS (ES+/ES-) AcquityTM system được được trang bị với máy đo phổ khối ZQ. Cột: cột Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm i.d. kích thước hạt 1,7 µm). Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: dung dịch HCOOH trong nước 0,1% thể tích/thể tích (A); dung dịch HCOOH trong Axetonitril 0,1% thể tích/thể tích (B). Dòng (ml/phút) 1. Thời gian dừng (phút) 2,0

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 97 | 3 |
| 1,50 | 0,1 | 99,9 |
| 1,90 | 0,1 | 99,9 |
| 2,00 | 97 | 3 |

Khoảng dò UV: 210 nm đến 350 nm. Tốc độ đạt được Hz = 20. Chế độ nạp: Partial Loop with Needle Overfill. DAD - MS Rt offset: 0,01 phút.

LC/UV/MS- phương pháp 13

Thiết bị LC: hệ thống UPLC/MS (ES+/ES-) AcquityTM được trang bị với máy đo phổ khối Waters SQD. Cột: cột Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm đường kính trong (internal diameter- i.d.), kích thước hạt 1,7 µm). Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: dung dịch HCOOH trong nước 0,1% thể tích/thể tích (A); dung dịch HCOOH trong Axetonitril 0,1% thể tích/thể tích (B). Dòng (ml/phút) 1. Thời gian dừng (phút) 2,0

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 97 | 3 |
| 1,50 | 0,1 | 99,9 |
| 1,90 | 0,1 | 99,9 |
| 2,00 | 97 | 3 |

Khoảng dò UV: 210 nm đến 350 nm. Tốc độ đạt được Hz = 40. Chế độ nạp: Partial Loop with Needle Overfill. DAD - MS Rt offset: 0,01 phút.

LC/UV/MS- phương pháp 14

Thiết bị LC: Hệ thống UPLC/MS (ES+/ES-) AcquityTM được trang bị với máy đo phổ khối Waters SQD2. Cột: Cột Acquity UPLC CSH C18 (50mm x 2,1mm i.d. kích thước hạt 1,7 µm). Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: dung dịch HCOOH trong nước 0,1% thể tích/thể tích (A); dung dịch HCOOH trong Axetonitril 0,1% thể tích/thể tích (B). Dòng (ml/phút) 1. Thời gian dừng (phút) 2,0.

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 97 | 3 |
| 1,50 | 0,1 | 99,9 |
| 1,90 | 0,1 | 99,9 |
| 2,00 | 97 | 3 |

Khoảng dò UV: 210 nm đến 350 nm. Tốc độ đạt được Hz = 40

Chế độ nạp: Partial Loop with Needle Overfill. DAD - MS Rt offset: 0,01 phút.

LC/UV/MS- phương pháp 15

Thiết bị LC: Hệ thống UPLC/MS (ES+/ES-) AcquityTM được trang bị với máy đo phổ khối Waters SQD2. Cột: Cột Acquity UPLC BEH C18 (50mm x 2,1mm i.d. kích thước hạt 1,7 µm). Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: H2O + dung dịch nước amoniac 0,1%, pH 10 (A); Axetonitril (B). Dòng (ml/phút) 1. Thời gian dừng (phút) 2,0.

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 97 | 3 |

| | | |
|---|---|---|
| 1,50 | 0,1 | 99,9 |
| 1,90 | 0,1 | 99,9 |
| 2,00 | 97 | 3 |

Khoảng dò UV: 210 nm đến 350 nm. Tốc độ đạt được Hz = 40. Chế độ nạp: Partial Loop with Needle Overfill. Thời gian quét: 0,01 giây.

LC/UV/MS- phương pháp 16

Thiết bị LC: Hệ thống UPLC/PDA/MS AcquityTM được trang bị với máy đo phổ khối Waters SQD. Cột: Cột Acquity UPLC BEH C18 (50mm x 2,1mm i.d. kích thước hạt 1,7 µm). Nhiệt độ cột (°C) 40,0. Các pha động: dung dịch nước amoni bicacbonat 10 mM được điều chỉnh đến pH 10 với amonic (A); Axetonitril (B). Dòng (ml/phút) 1. Thời gian dừng (phút) 2,0.

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 97 | 3 |
| 1,50 | 0,1 | 99,9 |
| 1,90 | 0,1 | 99,9 |
| 2,00 | 97 | 3 |

Khoảng dò UV: 210 nm đến 350 nm. Tốc độ đạt được Hz = 40. Chế độ nạp: Partial Loop with Needle Overfill. Thời gian quét: 0,01 giây.

Phân tích bất đối cho các hợp chất có tâm bất đối

Lượng thừa đồng phân đối ảnh của các hợp chất các hợp chất có tâm bất đối được xác định bằng cách phân tích HPLC pha đối trên HPLC Agilent 1100 được trang bị với van chuyển sáu vị trí, DAD, và các bộ dò CD. Các phương pháp sau đây được sử dụng:

Phương pháp A1: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol+0,1% isopropylamin) 75/25 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A2: : Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol/metanol 1/1) 40/60 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A3: Cột: Chiralpak IA (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol/Metanol 1/1) 60/40 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220

nm.

Phương pháp A4: Cột: Chiralpak IC (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1% isopropylamin) 90/10 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A5: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol + 0,1% isopropylamin) 80/20 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm; CD: 240 nm.

Phương pháp A6: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 um; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol+0,1% isopropylamin) 40/60 %thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A7: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol/Diclometan 9/1 + 0,1% isopropylamin) 40/60 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 280 nm.

Phương pháp A8: Cột: Whelk 0-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol/Diclometan 9/1 + 0,1% isopropylamin) 70/30 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 280 nm.

Phương pháp A9: Cột: Chiralpak IC (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol + 0,1% isopropylamin) 70/30 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A10: Cột: Chiralpak AS-H (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol/Metanol + 0,1 % isopropylamin) 85/15 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A11: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/(Etanol/metanol 1/1+ 0,1% isopropylamin) 80/20 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A12: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol + 0,1 % Isopropylamin) 75/25 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A13: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol/metanol 1/1 +0,1% isopropylamin) 75/25 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A14: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 um; Pha động: n-

hexan/ (Etanol+0,1% isopropylamin) 50/50 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A15: Cột: Chiralpak IC (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1% isopropylamin) 60/40% thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Phương pháp A16: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/(Etanol+0,1% isopropylamin) 80/20 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; DAD: 220 nm.

Các điều kiện HPLC điều chế pha đảo

HPLC điều chế - phương pháp 1

Waters Micromass ZQ/Sample manager 2767

Bộ dò Photodiode array detector 2996;

Cột: cột XTerra Prep MS C18 (5 µm, 19 x 150 mm, Nước)

Tốc độ dòng: 20 ml/phút với dò MS

Bước sóng UV: 254 nm.

Pha động: Dung môi A (nước:MeCN:HCOOH 95:5:0,05); Dung môi B (nước:MeCN:HCOOH 5:95:0,05)

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 100,0 | 0,00 |
| 1,00 | 100 | 0,00 |
| 10,00 | 0,00 | 100,0 |
| 11,00 | 0,00 | 100,0 |
| 12,00 | 100,0 | 0,00 |

HPLC điều chế - phương pháp 2

Cột: Waters Symmetry Prep C18 17um 19x300

Dòng: 20 ml/phút

Pha động: 90% $H_2O$, 10% Axetonitril, 0,05% TFA (A); 10% $H_2O$, 90% Axetonitril, 0,05% TFA (B)

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 95 | 5 |
| 2,5 | 95 | 5 |
| 22 | 0 | 100 |
| 30 | 0 | 100 |

HPLC điều chế - Phương pháp 3

Waters Micromass ZQ / sample manager 2767

Bộ dò Photodiode array detector: 2996

Cột: XTERRA Prep MS C18 10 um 19x300

Dòng: 20 ml/phút

Các pha động: $H_2O$, 0,1% TFA (A); Axetonitril, 0,1% TFA (B)

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 90 | 10 |
| 2 | 90 | 10 |
| 23 | 0 | 100 |
| 30 | 0 | 100 |

Điều kiện:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 30,5 | 90 | 10 |
| 32 | 90 | 10 |

HPLC điều chế - phương pháp 4

Waters Fractionlynx với bộ dò ZQ MS. Cột: XSelect CSH Prep. C18 5 um OBD 30 x 100 mm. Tốc độ dòng: 43 ml/phút. Bước sóng UV: 210 nm đến 350 nm. Chế độ ion hóa: phun điện dương (Positive Electrospray - ES+). Pha động: Dung môi A (H2O + 0,1% HCOOH); Dung môi B (Axetonitril)

Gradient:

| Thời gian (phút) | %A | %B |
|---|---|---|
| 0,00 | 97,0 | 3,0 |

| | | |
|---|---|---|
| 10,00 | 50,0 | 50,0 |
| 10,5 | 0,0 | 100,0 |
| 14,5 | 0,0 | 100,0 |
| 15,0 | 97,0 | 3,0 |

HPLC điều chế pha đối cho các hợp chất có tâm bất đối

Sự tách bất đối được thực hiện sử dụng hệ Semipreparative Waters 600 hoặc hệ Semipreparative Agilent 1100. Các điều kiện được thể hiện trong các ví dụ.

Trong khi các việc điều chế các vật liệu khởi đầu không được mô tả, chúng là có sẵn trên thị trường, được biết đến trong các tài liệu, hoặc dễ dàng thu được bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sử dụng các quy trình tiêu chuẩn.

Sắc kí cột nhanh được thực hiện sử dụng hệ Isolera MPLC (được sản xuất bởi Biotage) sử dụng gel silic đioxit đóng gõi sẵn hoặc các vỏ pha đảo (được cung cấp bởi Biotage).

Nhiều hợp chất được mô tả trong các ví dụ sau đây đã được điều chế từ các vật liệu khởi đầu tinh sạch về mặt hóa học lập thể, ví dụ 95% lượng dư đồng phân đối ảnh (enatiomeric excess – ee).

Hóa học lập thể của các hợp chất trong các ví dụ, khi được chỉ ra, trên cơ sở giả sử đã cho là cấu hình tuyệt đối ở các tâm lập thể bị tiêu của các vật liệu khởi đầu được duy trì thông qua bất kì điều kiện phản ứng tiếp theo nào.

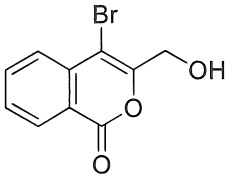
Trong các quy trình tiếp theo, sau mỗi vật liệu khởi đầu, sự tham chiếu đến số hợp chất đôi khi được đưa ra. Việc này chỉ nằm hỗ trợ cho nhà hóa học chuyên môn. Vật liệu khởi đầu có thể không cần thiết phải được điều chế từ mẻ được đề cập đến.

Trong khi sự tham khảo được đưa ra sử dụng quy trình "tương tự" hoặc "giống nhau", như sẽ được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, quy trình như vậy có thể liên quan đến các biến đổi nhỏ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, lượng chất phản ứng/dung môi, thời gian phản ứng, các điều kiện tinh chế hoặc các điều kiện tinh sạch bằng sắc kí.

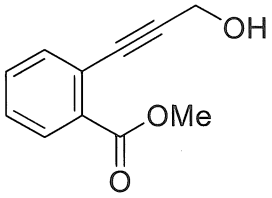
Điều chế các chất trung gian:

Chất trung gian A1

4-brom-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on




Bước 1. Metyl 2-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoat. (Chất trung gian 1,1)




Metyl 2-iodobenzoat (25 g, 95 mmol), prop-2-yn-1-ol (8,02 g, 143 mmol) và TEA (26,6 ml, 191 mmol) được thêm vào hỗn hợp tách khí của $Pd(PPh_3)_4$ (0,220 g, 0,191 mmol), đồng(I) iodua(0,073 g, 0,382 mmol) trong DMF (60 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 5 giờ và sau đó ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc (600 ml) và được rửa bằng nước muối (600 ml). Pha hữu cơ sau đó được cô đặc và dầu màu tối được rửa bằng $Et_2O$ (600 ml). Hỗn hợp được lọc, và sau đó được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu nâu đậm (13,0 g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế và tạo đặc tính thêm.

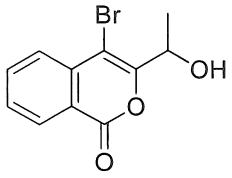
UPLC-MS: 1,53 phút, [M+H-18]+. (phương pháp 4)

Bước 2. 4-brom-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on

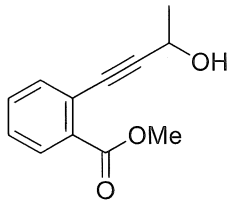
Metyl 2-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoat (chất trung gian 1,1, 6 g, 31,5 mmol), đồng(II) bromua (14,09 g, 63,1 mmol) và pyridin (5,10 ml, 63,1 mmol) được cho phản ứng trong hồi lưu Axetonitril (100 ml) trong 1 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được rửa bằng DCM (200 ml) và được lọc. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch qua cột silic đioxit SNAP 100 g, với gradient của DCM và $Et_2O$ thành sản phẩm nêu ở đề mục (2,5 g, 31%). $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,21 (dd, 1 H), 7,94 - 8,05 (m, 1 H), 7,77 - 7,90 (m, 1 H), 7,64 - 7,76 (m, 1 H), 5,71 (t, *J*=6,39 Hz, 1 H), 4,54 (d, *J*=6,17 Hz, 2 H). UPLC-MS: 3,16 phút, [M+H]+. (phương pháp 5).

Chất trung gian A2

4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on




Bước 1. Metyl 2-(3-hydroxybut-1-ynyl)benzoat (Chất trung gian 2.1).




d($PPh_3$)$_4$ (1,9 g, 0,006eq) và CuI (2,6 g, 0,05eq) được tạo huyền phù trong DMF (350ml). Metyl 2-iodobenzoat (70,8 g, 1 eq), but-3-yn-2-ol (32 ml, 1,5eq), TEA (75 ml, 2eq) được thêm vào trong môi trường nitơ và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 6 giờ và ở RT qua đêm. Chất rắn kết tủa được lọc ra, chất lỏng còn lại được pha loãng bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các pha hữu thu được được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, là dầu đặc màu hơi nâu (47,7g).

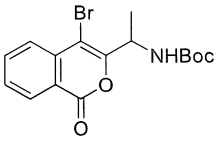
Bước 2. 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

Metyl 2-(3-hydroxybut-1-ynyl)benzoat (chất trung gian 2.1, 20,6 g, 100,98 mmol) được hòa tan trong DCE (200 ml), $CuBr_2$ (45 g, 201,96 mmol) và dixyclohexylamin hydroclorua (2,2 g, 10,1 mmol) được thêm ở RT. Hỗn hợp được gia nhiệt trong môi trường nitơ đến 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm Celite® và được rửa bằng DCM. Chất lỏng còn lại được cô đặc trong chân không và phần cặn được tinh sạch bằng sắc kí cột trên gel silic đioxit (Hex/EtOAc 8:2). Phần cặn rắn được tán bằng Hex/$Et_2O$ (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, là bột màu vàng nhạt (8,7 g, 32 %).

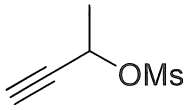
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,20 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,99 (m, 1 H), 7,85 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 5,66 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 1,38 (d, J=6,62 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,83 phút, 267 [M+H]+ (phương pháp 1).

Chất trung gian A3

Tert-Butyl 1-(4-brom-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etylcarbamat

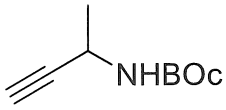



Bước 1. But-3-yn-2-yl methansulfonat. (chất trung gian 3.1)



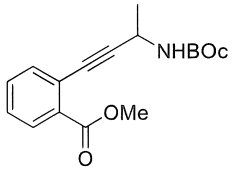

But-3-yn-2-ol (25ml, 317 mmol) được hòa tan trong DCM (6 thể tích) trong môi trường nitơ. TEA (66ml, 475,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm mát đến 5°C. Metansulfonyl clorua (29 ml, 380,4 mmol) được thêm từng giọt vào. Phản ứng sau đó được làm ấm đến RT và khuấy liên tục qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào nước, và được chiết bằng DCM (hai lần). Các pha hữu thu được được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu đặc (34 g).

Bước 2. *tert*-Butyl but-3-yn-2-ylcarbamat. (chất trung gian 3,2)



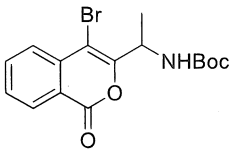

But-3-yn-2-yl methansulfonat (chất trung gian 3,1, 34g) được khuấy mạnh trong nước $NH_4OH$ 28-30% (31 ml) qua đêm ở RT. DCM được thêm vào (200ml) và các pha được phân tách. Pha hữu cơ được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được lọc. Pha hữu cơ còn lại được gia nhiệt đến 40°C đến khi hơi không còn cho thử nghiệm kiềm dương. Dung dịch được thêm vào với TEA (47,7 ml) và di-tert-butyl dicacbonat (50 g, 1eq) và để khuấy trong 20 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước và sản phẩm được chiết bằng DCM. Các pha hữu thu được được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26,3g, 68%).

Bước 3. Metyl 2-(3-(tert-butoxycacbonylamino)but-1-ynyl)benzoat. (chất trung gian 3,3)



$Pd(Ph_3P)_4$ (683 mg, 0,591 mmol), CuI (938 mg, 49,2 mmol), metyl 2-iodobenzoat (25,8 g, 98,49 mmol), tert-butyl but-3-yn-2-ylcarbamat (chất trung gian 3,2, 25 g, 147,75 mmol) trong DMF (30ml) và $Et_3N$ (27 ml) được trộn trong DMF (125 ml) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong môi trường nitơ trong 12 giờ. Hỗn hợp được ngừng bằng nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu thu được được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột trên gel silic đioxit (Hex/EtOAc 9:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15,3 g, 51%).

Bước 4. tert-Butyl 1-(4-brom-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etylcarbamat.

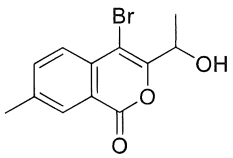



Metyl 2-(3-(tert-butoxycacbonylamino)but-1-ynyl)benzoat (chất trung gian 3,3, 5,6 g, 18,48 mmol) được hòa tan trong DCE (110 ml) trong môi trường $N_2$; dixyclohexylamin hydroclorua (401 mg, 1,85 mmol) và $CuBr_2$ (8,3 g, 37 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ và ở RT qua đêm. Hỗn hợp sau đó được lọc trên tấm Celite®, được rửa bằng DCM và chất lỏng còn lại được cô đặc trong chân không. Phần cặn thô được tinh sạch bằng sắc kí cột trên gel silic đioxit (DCM/EtOAc 8:2) và cặn rắn thu được được tán bằng hexan (4 thể tích) và $Et_2O$ (vài giọt) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3 g, 34%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,19 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,92 - 8,06 (m, 1 H), 7,83 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,58 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 4,76 - 5,13 (m, 1 H), 1,12 - 1,49 (m, 12 H). UPLC-MS (phương pháp 1).

Chất trung gian A4

4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-7-metyl-1H-isocromen-1-on



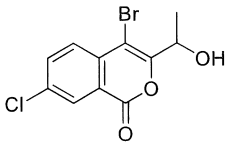

Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian A2, từ metyl 2-iot-5-metyl-benzoat (2,0g, 7,2 mmol) và but-3-yn-2-ol (0,850ml, 10,87 mmol), thu được

hợp chất nêu ở đề mục (1,04 g, 3,67 mmol, 53%).

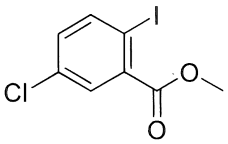
UPLC-MS: 0,96 phút, 283,1-285,1 [M+H]+, phương pháp 13.

Chất trung gian A5

4-brom-7-clo-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on




Bước 1. metyl 5-clo-2-iodobenzoat (Chất trung gian A 5.1)




Dung dịch của axit 5-clo-2-iodobenzoic (3,0 g, 10,62 mmol), $SOCl_2$ (12 mL) và DMF (0,6 mL) được làm ấm một cách chầm chậm bằng bơm nhiệt đến khi hỗn hợp trở lên đồng nhất (15 phút). Dung dịch được duy trì ở 23°C thêm 30 phút và sau đó dung dịch được cô đặc. MeOH (24 mL) được thêm vào phần cặn thô và dung dịch được duy trì ở 23°C trong 30 phút. Dung dịch được cô đặc và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (xyclohexan đối với xyclohexan : EtOAc = 85 : 15) để tạo ra metyl 5-clo-2-iodobenzoat (3,02 g, 10,20 mmol, 96%).

UPLC-MS: 1,17 phút, 296,6 [M+H]+, phương pháp 12.

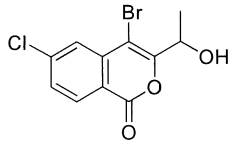
Bước 2.

Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian A2 từ metyl 5-clo-2-iodobenzoat (chất trung gian A5.1, 3,02g, 10,18mmol) và but-3-yn-2-ol (1,2ml, 15,28mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (1,4g, 4,61 mmol).

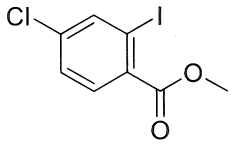
UPLC-MS: 0,97 phút, 302,7-304,7 [M+H]+, phương pháp 12.

Chất trung gian A6

4-brom-6-clo-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on



Bước 1. metyl 4-clo-2-iodobenzoat (Chất trung gian A6,1)




Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian A5.1 từ axit 4-clo-2-iodobenzoic (2,00 g, 7,08 mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (2,07 g, 6,98 mmol, 99%).

UPLC-MS: 1,20 phút, 297,0 [M+H]+, phương pháp 13.

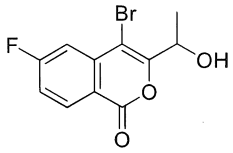
Bước 2.

Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian A2 từ metyl 4-clo-2-iodobenzoat (chất trung gian A6,1, 2,07 g, 6,98 mmol) và but-3-yn-2-ol (0,821 ml, 10,47 mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be (1,388 g, 4,58 mmol)

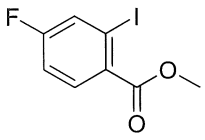
UPLC-MS: 1,00 phút, 303,0-305,0 [M+H]+, phương pháp 13.

Chất trung gian A7

4-brom-6-flo-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on




Bước 1. metyl 4-flo-2-iodobenzoat (Chất trung gian A7,1)




Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian A5,1 từ axit 4-flo-2-iodobenzoic, thu được metyl 4-flo-2-iodobenzoat (Chất trung gian A7,1, 1,153 g, 4,11 mmol, 99%).

UPLC-MS: 1,09 phút, 281,0 [M+H]+, phương pháp 13.

Bước 2.

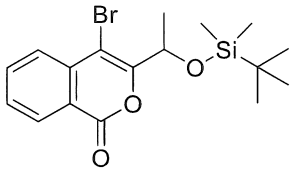
Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian A2 từ metyl

4-fluoro-2-iodobenzoat (chất trung gian A7,1, 1,153 g, 4,11 mmol) và but-3-yn-2-ol (0,484 ml, 6,176 mmol) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1 g, 3,48 mmol)

UPLC-MS: 0,89 phút, 287,0-289,0 [M+H]+, phương pháp 13.

Chất trung gian A8

4-brom-3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-isocromen-1-on

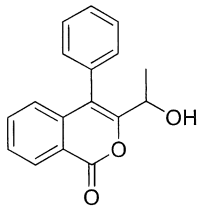



4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A2, 5 g, 18,658 mmol) được hòa tan trong DCM (50 ml); imidazol (2,54 g, 37,3 mmol) và tert-butyl(clo)dimetylsilan (5,624 g, 37,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 1 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra chất thô, được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (xyclohexan : EtOAc = 95 : 5 đến 60 : 40) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (6,5 g, 16,97 mmol, 91%).

UPLC-MS: 1,58 phút, 383,3-385,3 [M+H]+, phương pháp 13.

Chất trung gian B1

3-(1-Hydroxyetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



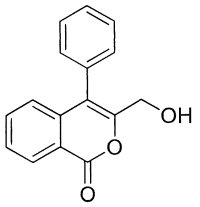

4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,77 g, 2,88 mmol), axit phenylboronic (0,63 g, 5,18 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,199 g, 0,173 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,49 g, 4,6 mmol) được hòa tan trong DMF (10,7 ml) và được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng AcOEt (100 mL) và lọc. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước HCl 0,5 M, hai lần với nước, muối $NaHCO_3$ và một lần bằng nước muối NaCl. Pha hữu cơ thu được được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc. Sản phẩm thô cuối cùng được tinh

sạch bằng Cột Si 50 g của Biotage Ultra với gradient của Hexan và EtOAc. Hợp chất nêu ở đề mục được thu hồi là chất rắn màu hồng đậm (0,53 g, 1,99 mmol, 69,3 %).

UPLC-MS: 1,83 phút, 267 [M+H]+, phương pháp 1.

Chất trung gian B2

3-(Hydroxymetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

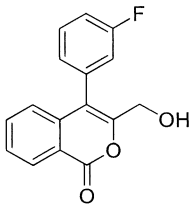



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1, bắt đầu từ 4-brom-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A1, 0,8 g, 3,14 mmol), axit phenylboronic (0,467 g, 3,83 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,181 g, 0,379 mmol) và $Cs_2CO_3$ (3,29 g, 10,11 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (210 mg, 36 %).

UPLC-MS: 1,80 phút, 271 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B3

4-(3-flophenyl)-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on

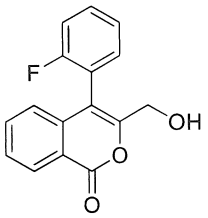



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B2 sử dụng 4-brom-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A1, 0,5 g, 1,960 mmol), 3-fluoroaxit phenylboronic (0,4 g, 2,86 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,136 g, 0,118 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,96 g, 2,94 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,21 g, 40 %).

UPLC-MS: 1,80 phút, 271 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B4

4-(2-flophenyl)-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on

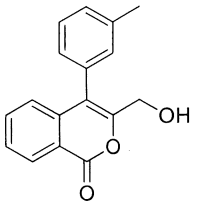



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B2 sử dụng 4-brom-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A1, 0,6 g, 2,352 mmol), axit 2-flo phenylboronic (0,494 g, 3,53 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,136 g, 0,118 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,77 g, 2,35 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,21 g, 33 %).

UPLC-MS: 1,80 phút, 271 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B5

3-(Hydroxymetyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

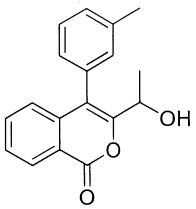



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B2 sử dụng 4-brom-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A1, 0,5 g, 1,96 mmol), axit m-tolylboronic (0,400 g, 2,94 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,113 g, 0,098 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,64 g, 1,96 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,21 g, 40 %).

UPLC-MS: 1,89 phút, 267 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B6

3-(1-Hydroxyetyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on



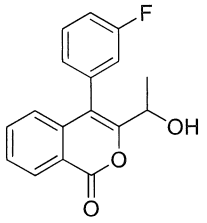

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,52 g, 1,93 mmol), axit m-tolylboronic (0,45 g, 3,28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 g, 0,096 mmol) và

$Cs_2CO_3$ (0,81 g, 2,5 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, 55 %).

UPLC-MS: 5,18 phút, 281 [M+H]+, phương pháp 5

Chất trung gian B7

4-(3-flophenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

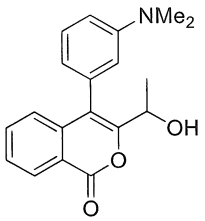



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,8 g, 2,97 mmol), axit 3-flo phenylboronic (0,62 g, 4,46 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 g, 0,149 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,97 g, 2,9 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,39 g, 46 %).

UPLC-MS: 1,85 phút, 285 [M+H]+, phương pháp 5.

Chất trung gian B8

4-(3-(Dimetylamino)phenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

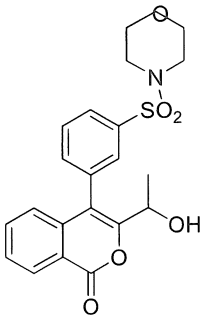



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,5 g, 1,86 mmol), axit 3-(dimetylamino) phenylboronic (0,46 g, 2,79 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 g, 0,093 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,78 g, 2,41 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,2 g, 35 %).

UPLC-MS: 1,87 phút, 350 [M+H+ACN]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B9

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

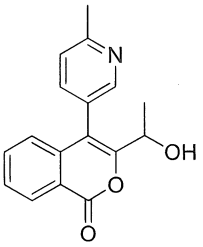


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,3 g, 1,11 mmol), axit 3-(4-morpholinosulfonyl) phenylboronic (0,45 g, 1,67 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,064 g, 0,056 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,47 g, 1,45 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,163 g, 35 %).

UPLC-MS: 1,70 phút, 416 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B10

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on

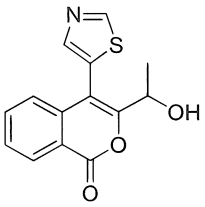


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,55 g, 2,04 mmol), axit 6-metylpyridin-3-ylboronic (0,550 g, 2,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,118 g, 0,102 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,06 g, 3,27 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,163 g, 28 %).

UPLC-MS: 1,25 phút, 282 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B11

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on

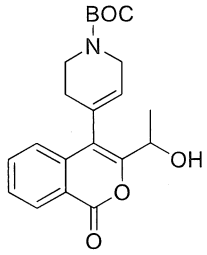


4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,1 g, 0,372 mmol), 6-metyl-2-(thiazol-5-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dion (0,134 g, 0,56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,021 g, 0,019 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,182 g, 0,56 mmol) trong DMF (1 mL) được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 1 giờ và 15 phút. Sau đó, further 6-metyl-2-(thiazol-5-yl)-1,3,6,2-dioxazaborocan-4,8-dion (0,134 g, 0,56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,021 g, 0,019 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,182 g, 0,56 mmol) được thêm vào và sau đó hỗn hợp thu được được cho phản ứng trong 5 giờ ở 100°C. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%; Pha B ACN 99,9%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (102 mg).

UPLC-MS: 1,48 phút, 274 [M+H]+, phương pháp 4

Chất trung gian B12

tert-Butyl 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydro-pyridin-1(2H)-carboxylat

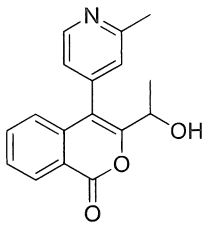



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A2, 0,55 g, 2,04 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (0,79 g, 2,55 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (118 mg, 0,102 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,0 g, 3,27 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,135 g, 18 %) là dầu màu hơi vàng.

UPLC-MS: 1,91 phút, 371 [M+H]+, phương pháp 4

Chất trung gian B13

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on

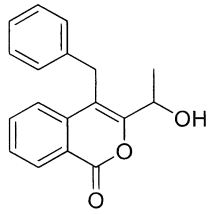


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,5 g, 1,86 mmol), axit 2-metylpyridin-4-ylboronic (0,38 g, 2,79 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,107 g, 0,093 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,78 g, 2,41 mmol). Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%; Pha B ACN 99,9%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,25 g, 48 %).

UPLC-MS: 1,20 phút, 282 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B14

4-Benzyl-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

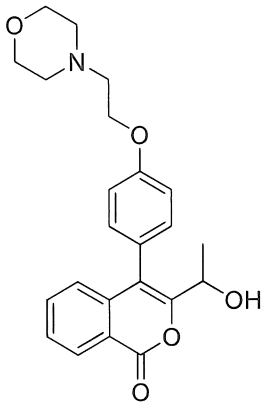


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,6 g, 2,23 mmol), 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,730 g, 3,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,129 g, 0,111 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,07 g, 3,12 mmol) để thu được hợp chất thô nêu ở tiêu đề (0,62 g) được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

UPLC-MS: 1,82 phút, 281 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B15

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(4-(2-morpholinoetoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on

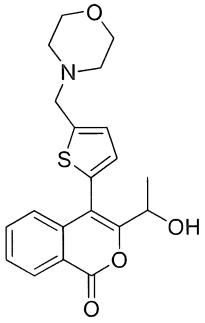


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1, sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,36 g, 1,35 mmol), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)etyl)-morpholin (0,45 g, 1,35 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,078 g, 0,068 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,53 g, 1,6 mmol). Sản phẩm thô được lọc, và pha loãng với nước HCl 1M (3 ml) và được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 120 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 99,9%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,179 g, 33 %).

UPLC-MS: 1,36 phút, 396 [M+H]+, phương pháp 4

Chất trung gian B16

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on



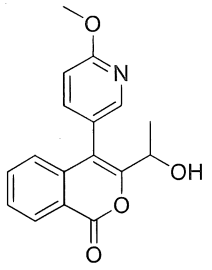
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1, sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,4 g, 1,49 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)metyl)morpholin (0,598 g, 1,93 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,086 g, 0,074 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,678 g, 2,1 mmol). Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 60g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 99,9%,

axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,26 g, 48 %).

UPLC-MS: 1,21 phút, 372 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B17

3-(1-Hydroxyetyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on

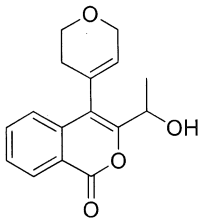


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1, sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 0,6 g, 2,23 mmol), axit 6-metoxypyridin-3-ylboronic (0,443 g, 2,90 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,206 g, 0,178 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,02 g, 3,1 mmol). Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo trên cột C18 SNAP 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, Axetonitril 4,9%, axit formic 0,1%; Pha B axetonitril 99,9%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,25 g, 38 %).

UPLC-MS: 1,69 phút, 298 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian B18

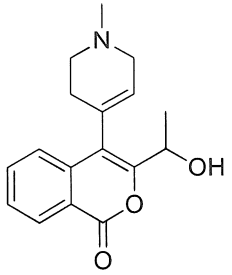
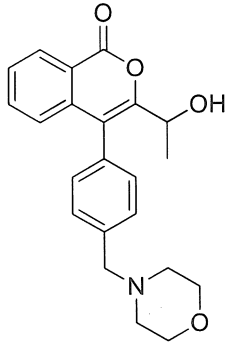
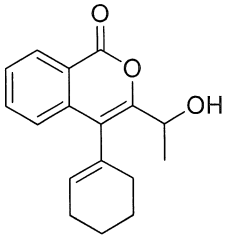
4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B1 sử dụng 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A2, 0,50 g, 1,86 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,51 g, 2,42 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 g, 0,093 mmol) và $Cs_2CO_3$ (0,30 mg, 0,93 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,13 g, 26 %) là dầu màu cam.

UPLC-MS: 1,52 phút, 273 [M+H]+, phương pháp 4

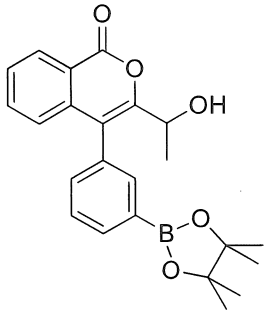
Các chất trung gian B19-23, 32-33 thấy trong bảng dưới đây có để được điều chế bắt đầu từ chất trung gian A2 và chất phản ứng thích hợp được nêu dưới đây theo các quy trình tương tự như cho các hợp chất B1.

| Chất trung gian | Tên và cấu trúc phân tử | | Chất phản ứng | UPLC-MS |
|---|---|---|---|---|
| B19 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format |  | 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin | Rt= 1,16 phút 285,9 [M+H]+ phương pháp 4 |
| B20 | -(1-hydroxyetyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on format |  | 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin | Rt= 1,28 phút 368,9 [M+H]+ phương pháp 4. |
| B22 | 4-xyclohexenyl-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on |  | 2-xyclohexenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan | Rt= 1,96 phút, 270,9 [M+H]+, phương pháp 4. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B23 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin | Rt= 0,42 phút, 286,1 $[M+H]^+$, Phương pháp 9. |
| B32 | 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on |  | Axit 2-aminopyrimidin-5-ylboronic | Rt= 1,31 phút, 284 $[M+H]^+$, phương pháp 4 |
| B33 | tert-butyl 4-(4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylat |  | tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylat | Rt= 1,56 phút, 465 $[M+H]^+$, phương pháp 4 |

Chất trung gian B24

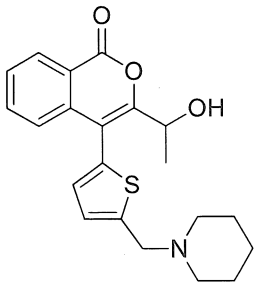
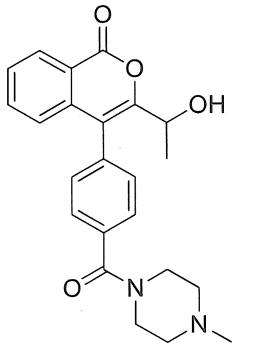
3-(1-hydroxyetyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

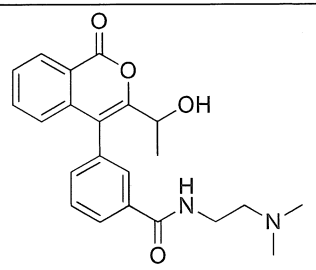
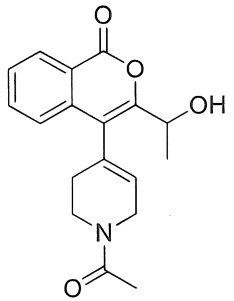
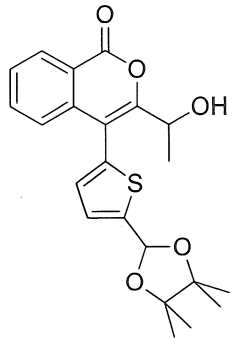


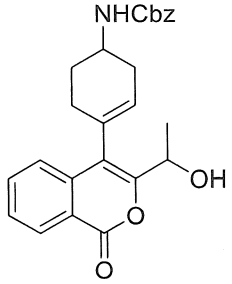
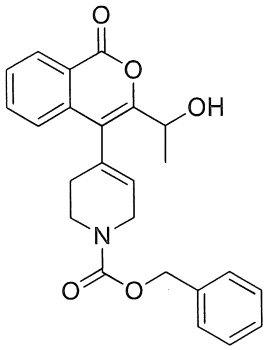
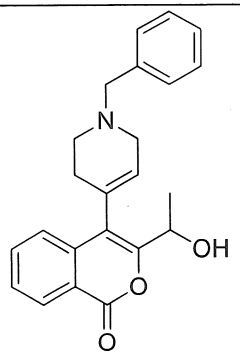
4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 4,05 g, 15,05 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (Chất trung gian G2, 5 g, 15,05 mmol), X-Phos-Pd-G2 (1,184 g, 1,505 mmol) và $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (9,81 g, 30,1 mmol) được phân tán trong THF (42 ml) và được tách oxy trong agon, sau đó nước (42 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng AcOEt (250 ml) và được rửa bằng nước HCl 0,2 M (250 ml), được bão hòa bằng nước muối NaCl, được làm khô trên $Na_2SO_4$ và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch qua sắc kí cột nhanh trên gel silic đioxit sử dụng 100G+50G SNAP của Biotage với gradient của Hexan và AcOEt để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,4 g, 91 %) dầu màu tối.

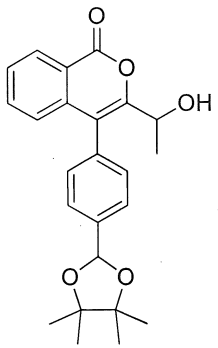
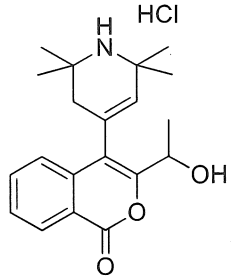
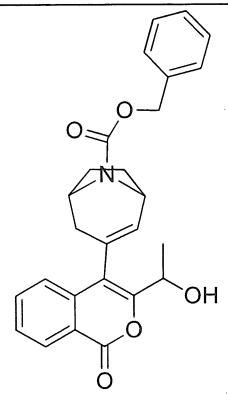
UPLC-MS: 1,19 phút, 377,2 [(M – $H_2O$) + H]+, phương pháp 9

Các chất trung gian B25-30, 35, 36, 43, 50, 51 và 57 trong bảng dưới đây có thể được điều chế bắt đầu từ chất trung gian A2 và chất phản ứng thích hợp được ghi lại dưới đây theo các quy trình tương tự như với hợp chất B24.

| Chất trung gian | Tên và cấu trúc phân tử | | Chất phản ứng | UPLC-MS |
|---|---|---|---|---|
| B25 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | 1-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperidin | Rt= 0,62 phút, 370,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| B26 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(4-metylpiperazine-1-cacbonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | (4-metylpiperazin-1-yl)(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanon | Rt= 0,52 phút, 393,0 [M+H]+, phương pháp 9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B27 | N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzamit hydroclorua |  | N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit | Rt= 0,62 phút, 370,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| B28 | 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on |  | 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethanone (Chất trung gian G4) | Rt= 0,67 phút, 314,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| B29 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on |  | 4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (Chất trung gian G5) | Rt= 1,18 phút, 402,2 [M+H]+, phương pháp 9 |

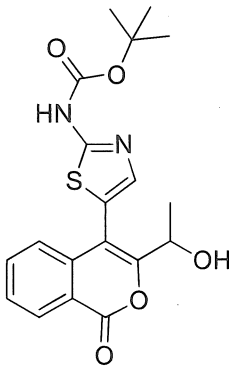
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B30 | benzyl (4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat |   | benzyl (4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat (chất trung gian G13) | Rt= 1,09 phút, 420 [M+H]+, phương pháp 9. |
| B35 | benzyl 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat |   | benzyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat | Rt= 1,18 phút, 383,2 [M+H]+, phương pháp 9 |
| B36 | 4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |   | 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin | Rt= 1,31 phút, 362,2 [M+H]+, phương pháp 4 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B43 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on |  | 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan | Rt= 2,14 phút, 402,2 375 [M+H-$H_2O$]+, phương pháp 9. |
| B50 | 3-(1-hydroxyetyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | 2,2,6,6-tetrametyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin | Rt= 0,54 phút, 327,9 [M+H]+, phương pháp 9. |
| B51 | benzyl 3-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat |  | Axit (8-((benzyloxy)cacbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)boronic (Chất trung gian G21) | Rt= 1,10 phút, 432 [M+H]+, phương pháp 9. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B57 | 4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isochromencromen-1-on hydroclorua |  | 1-benzyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin | Rt= 0,52 phút, 362,3 $[M+H]^+$, phương pháp 13 |

Chất trung gian B31

ert-butyl (5-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiazol-2-yl)carbamat

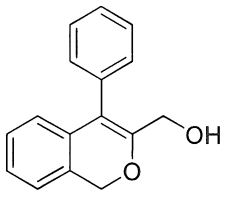


Thêm vào dung dịch của 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 500 mg, 1,858 mmol), Pd-bis(diphenylphosphine) clorua (130 mg, 0,186 mmol) , xezi florua (847 mg, 5,57 mmol) trong 1,4-Dioxan (5 ml), tert-butyl (5-(tributylstannyl)thiazol-2-yl)carbamat có sẵn thị trường (1,182 g, 2,42 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 4 giờ và 80°C trong 1 giờ. Phản ứng chia thành các phần giữa $NH_4Cl$ (100ml) và AcOEt (30 ml), pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và cho bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (255 mg, 35,3%)

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,24 - 8,35 (m, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 1 H), 7,53 - 7,76 (m, 8 H), 7,38 - 7,47 (m, 1 H), 7,10 - 7,23 (m, 1 H), 6,82 - 6,99 (m, 1 H), 5,46 - 5,70 (m, 1 H), 4,12 - 4,33 (m, 1 H), 1,48 (s, 4 H), 1,26 - 1,39 (m, 11 H)

Chất trung gian B34

4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metanol



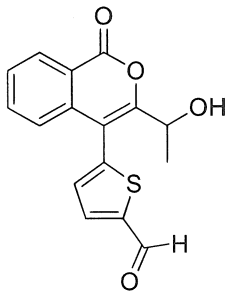
4-phenyl-1H-isocromene-3-carbaldehyt (Chất trung gian G21, 410 mg, 1,735 mmol) được tạo huyền phù trong MeOH (1ml) được thêm từng giọt vào dung dịch của natri tetrahydroborat (65,7 mg, 1,735 mmol) trong MeOH (17,3 ml) ở RT. Hỗn hợp

được tách thành các phần giữa AcOEt/NH4Cl 5% (2 ml/2 ml), pha hữu cơ được phân tách, được làm khô trên $Na_2SO_4$ được làm bay hơi trong chân không tạo thành chất thô để đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 7,34 - 7,48 (m, 3 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,05 - 7,19 (m, 3 H), 6,37 - 6,56 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,85 - 4,96 (t, 1 H), 3,74 - 3,85 (d, 2 H)

Chất trung gian B37

5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt

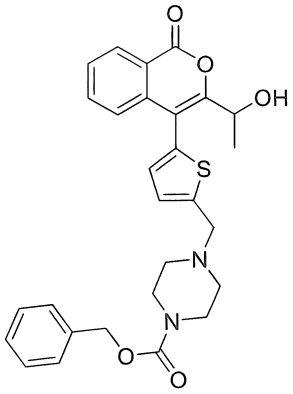



3-(1-hydroxyetyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B29, 940 mg, 2,347 mmol) được hòa tan trong 20 ml của MeCN và thêm 20 ml HCl 1M. Dung dịch màu vàng trong được khuấy qua đêm ở RT. Hỗn hợp được pha loãng bằng 50 ml nước và thêm vào 200 ml EtOAc. Sau đó khuấy trong 20 phút. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được rửa lại bằng 100 ml dung dịch muối $NaHCO_3$. Các pha được phân tách lại và pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc đến khô để tạo ra 5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (700 mg, 2,331 mmol, hiệu suất 99 %) là chất rắn bông màu vàng

UPLC-MS: 0,83 phút, 300,98 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian B38

benzyl 4-((5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl) piperazine-1-carboxylat

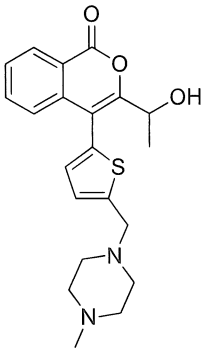


Trong bình đáy tròn 250ml, 5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian B37) (780 mg, 2,60 mmol) được hòa tan trong 30 ml DCM sau đó axit axetic (0,446 ml, 7,79 mmol) và benzyl piperazine-1-carboxylat (1,503 ml, 7,79 mmol) được thêm vào. Sau vài phút, natri triaxetoxyhydroborat (2,75 g, 12,99 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở RT. Hỗn hợp được rót vào 100 ml DCM và 100 ml dung dịch muối $NaHCO_3$ sau đó các pha được phân tách và pha hữu cơ được cô đặc đến khô để tạo ra dầu màu nâu, dầu này được tinh sạch ngay lập tức bằng sắc kí và rửa giải bằng hỗn hợp Hexan\EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (903 mg, 1,790 mmol, hiệu suất 68,9 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,79 phút, 505,12 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian B39

3-(1-hydroxyetyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on



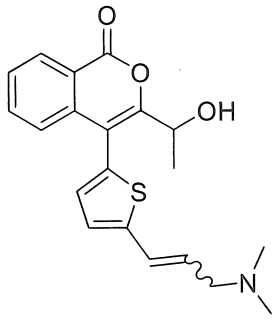
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian B38, từ 5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian B37) (800 mg, 2,66 mmol), ), 1-metylpiperazin (913 µl, 7,99 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (412 mg, 1,072 mmol, hiệu suất 40,2 %)

là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,56 phút, 385,13 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian B40

4-(5-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)thiophen-2-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

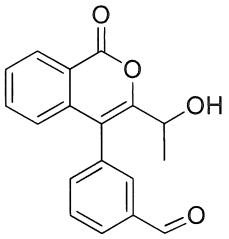



Trong bình đáy tròn 3 cổ 100 ml, (2-(dimetylamino)etyl) triphenylphosphonium bromua (1569 mg, 3,79 mmol) được nạp vào và được tạo huyền phù trong Agon trong 15 ml Dioxan. Dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit 0,5 M trong toluen (6,0 ml, 3,03 mmol) được thêm vào từng giọt và màu vàng/cam xuất hiện. Hỗn hợp được khuấy thêm trong 20 phút sau đó 5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian B37, 455 mg, 1,515 mmol) được hòa tan trong 5 ml Dioxan được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy thêm ở RT trong 2 giờ sau đó được rót vào 100 ml dung dịch muối $NH_4Cl$ và 200 ml EtOAc. Các pha được phân tách và pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Các dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí, được rửa giải bằng hỗn hợp DCM\20%MeOH trong DCM để tạo ra 4-(5-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)thiophen-2-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (220 mg, 0,619 mmol, hiệu suất 40,9 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,62 phút, 356,15 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian B41

5 3-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt

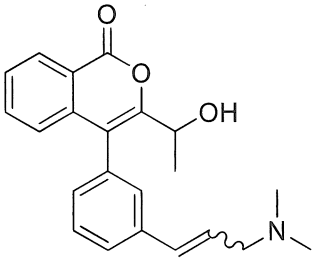


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian B37, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B24, 1,268 mmol, 500 mg) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (400 mg, 1,359 mmol, 107 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,86 phút, [M+H]+, phương pháp 10.

Chất trung gian B42

4-(3-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

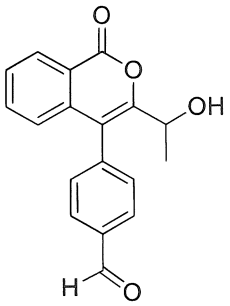


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của chất trung gian B40, từ 3-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian B41, 373 mg, mmol) và (2-(dimetylamino)etyl)triphenylphosphonium bromua (3,17 mmol, 1,313 mg) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (280 mg, 0,801 mmol, hiệu suất 63,2 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 1,09 phút, 350,20 [M+H]+, phương pháp 10.

Chất trung gian 44

4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt

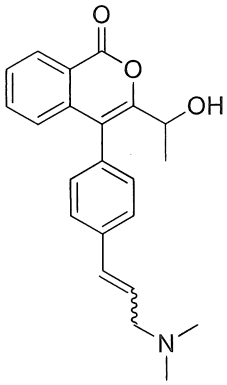


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của chất trung gian B37, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B43, 1,83 g, 4,64 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,12 g, 3,81 mmol, hiệu suất 82 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 1,42 phút, 277,17 $[M+H-H_2O]+$, phương pháp 10.

Chất trung gian B45

4-(4-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on

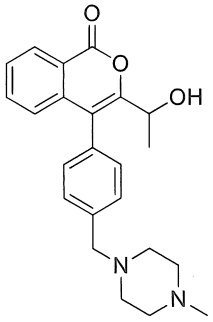


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của chất trung gian B40, từ 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian B44, 480 mg, 1,63 mmol) và (2-(dimetylamino)etyl)triphenylphosphonium bromua (4,08 mmol, 1,69 mg), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (210 mg, 0,601 mmol, hiệu suất 36,8 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,49 phút, 350,21 $[M+H]+$, phương pháp 9.

Chất trung gian B46

3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

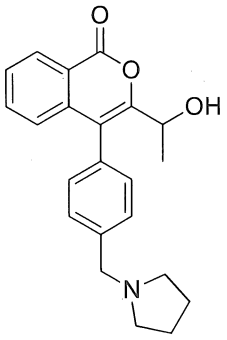


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của chất trung gian B38, từ 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian B44, 320 mg, 1,087 mmol), và 1-metylpiperazin (373 µl, 3,26 mmol), để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (428 mg, 1,131 mmol, hiệu suất 104 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,52 phút, 379,33 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian B47

3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

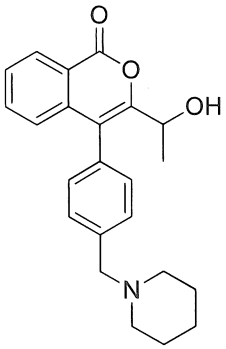


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ B37, từ 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian B44, 320 mg, 1,087 mmol), và pyrolidin (232 mg, 3,26 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (353 mg, 1,010 mmol, hiệu suất 93 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,55 phút, 350,25 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian B48

3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

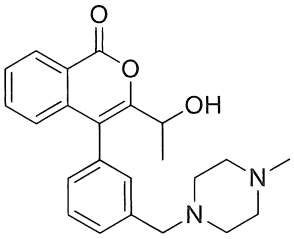


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của Chất trung gian B37, từ 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian B44, 650 mg, 2,209 mmol) và piperidin (654 µl, 6,63 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (720 mg, 1,981 mmol, hiệu suất 90 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,58 phút, 364,25 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian B49

3-(1-hydroxyetyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

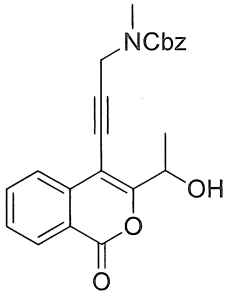


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của Chất trung gian B37, từ 3-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian B42, 530 mg, 1,801 mmol), và 1-metylpiperazin (617 µl, 5,40 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (341 mg, 0,900 mmol, hiệu suất 50 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 0,57 phút, 379,28 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian B52

benzyl (3-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(metyl) carbamat

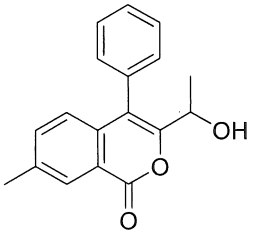



Thêm vào dung dịch của 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian A2, 2,65 g, 9,84 mmol) trong DMF khô (30 ml), benzyl metyl(prop-2-yn-1-yl)carbamat (Chất trung gian G22, 4 g, 19,68 mmol), đồng(I) iodua(0,562 g, 2,95 mmol), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (1,946 ml, 1,476 mmol), benzyl metyl(prop-2-yn-1-yl)carbamat (4 g, 19,68 mmol) và trietylamin (4,04 ml, 29,5 mmol). Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 95 °C qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng Si 10 g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,524 g, 9,00 mmol, hiệu suất 91 %) là dầu màu hơi vàng.

UPLC-MS: 1,08 phút, 392 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian B53

3-(1-hydroxyetyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

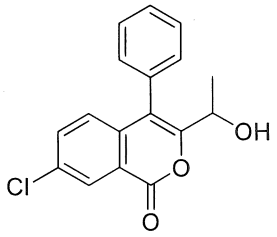



Thêm vào dung dịch của 4-brom-3-(1-hydroxyetyl)-7-metyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A4, 1,04 g, 3,67 mmol) trong dioxan/$H_2O$ (5:1) (60 ml), axit phenylboronic (0,67 g, 5,51 mmol) và $Na_2CO_3$ (0,779 g, 7,34 mmol) tiếp theo là $Pd(dppf)Cl_2$ (0,269 g, 0,367 mmol) và hỗn hợp thu được được đun ở 90°C trong 2 giờ. HCl 1N được thêm vào (pH ≈ 2) và hỗn hợp được tách thành các phần giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (xyclohexan : EtOAc= 95 : 5 đến 40 : 60) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu vàng (0,835 g, 2,98 mmol, 81%).

UPLC-MS: 1,12 phút, 281,2 [M+H]+, phương pháp 13

Chất trung gian B54

7-clo-3-(1-hydroxyetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

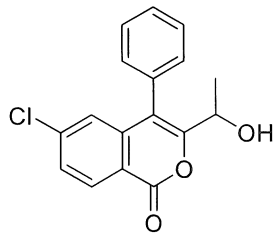



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như đối với chất trung gian B53 từ 4-brom-7-clo-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A5, 1,4 g, 4,61 mmol) và axit phenylboronic (0,844 g, 6,92 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là bọt màu vàng (0,540 g), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,11 phút, 300,8 [M+H]+, phương pháp 12

Chất trung gian B55

6-clo-3-(1-hydroxyetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

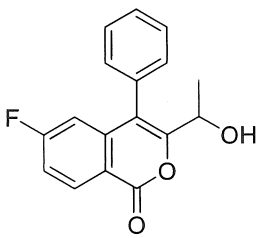



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như đối với chất trung gian B53 từ 4-brom-6-clo-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A6, 0,973 g, 3,205 mmol) và axit phenylboronic (0,586 g, 4,808 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là bọt màu trắng (0,430 g, 1,43 mmol, 45%).

UPLC-MS: 1,12 phút, 301,1 [M+H]+, phương pháp 13

Chất trung gian B56

6-flo-3-(1-hydroxyetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

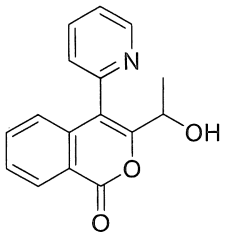


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như đối với chất trung gian B53 từ 4-brom-6-flo-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A7, 0,95 g, 3,31 mmol) và axit phenylboronic (0,605 g, 4,96 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,736 g) , chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

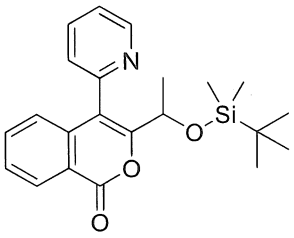
UPLC-MS: 1,04 phút, 285,2 [M+H]+, phương pháp 13

Chất trung gian B58

3-(1-hydroxyetyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on




Bước 1. 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B58.1)




Thêm vào dung dịch đã tách khí của 4-brom-3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A8, 2 g, 5,22 mmol) trong toluen (30 ml) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,183 g, 0,261 mmol) và tiếp theo là 2-(tributylstannyl)pyridin (4,55 ml, 10,44 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cho làm mát đến RT và sau đó và được lọc qua tấm Celite. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sản phẩm thô được hòa tan trong AcOEt và dung dịch nước muối KF được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Pha hữu cơ được phân tách, được làm khô trên natri sulfat và được cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (xyclohexan đối với xyclohexan : EtOAc = 20 : 80) để tạo ra 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on là dầu màu vàng nhạt (Chất trung gian B58.1, 0,508 g, 1,33 mmol).

UPLC-MS: 1,42 phút, 382,4 [M+H]+, phương pháp 13

Bước 2.

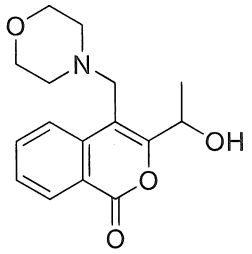
TBAF 1,0 M trong THF (1,43 mL, 1,43 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch của 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B58.1, 0,394 g, 1,3 mmol) trong THF (15 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cho bay hơi đến khô.

Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (xyclohexan đối với xyclohexan : EtOAc = 10 : 90) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,284 g, 1,06 mmol)

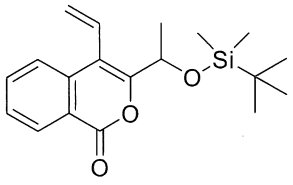
UPLC-MS: 0,67 phút, 268,2 [M+H]+, phương pháp 13

Chất trung gian B59

3-(1-hydroxyetyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on




Bước 1. 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-vinyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B59,1)

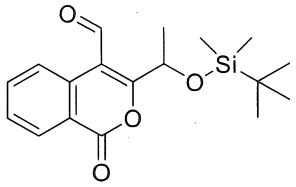



Thêm vào dung dịch tách khí của 4-brom-3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian A8, 6 g, 15,7 mmol) trong toluen (120 ml), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,6 g, 079 mmol) và tiếp theo là tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (5 ml, 17,2 mmol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt để hồi lưu qua đêm. $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,6 g) bổ sung được thêm vào ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc

thông qua tấm Celite. Dịch lọc được cho bay hơi đến khô và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (tỷ lệ xyclohexan đối với xyclohexan : EtOAc = 80 : 20) để tạo ra 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-vinyl-1H-isocromen-1-on là dầu màu vàng nhạt (Chất trung gian B59,1, 5,8 g).

UPLC-MS: 1,51 phút, 331,1 [M+H]+, phương pháp 12.

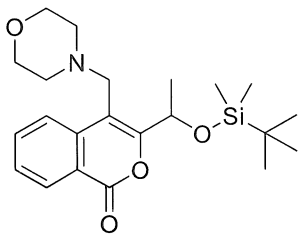
Bước.2 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1-oxo-1H-isocromene-4-carbaldehyt (chất trung gian B59.2)



Dòng chậm của $O_3$ trong O2 được đưa qua dung dịch được làm lạnh ở -78 °C của 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-vinyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B59,1, 2,967 g thô) trong DCM (100 ml) trong 1,5 giờ. Lượng dư $O_3$ được làm sạch bằng cách sục $N_2$, sau đó dung dịch của $PPh_3$ (2,316 g, 8,83 mmol) trong DCM (20 ml) được thêm vào. Dung dịch được đưa đến 25°C và được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (tỷ lệ xyclohexan đối với xyclohexan : EtOAc = 90 : 10) để tạo ra 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1-oxo-1H-isocromene-4-carbaldehyt (Chất trung gian B59,2, 1,453 g, 4,38 mmol).

UPLC-MS: 1,43 phút, 333,1 [M+H]+, phương pháp 12.

Bước3. 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B59.3)



Thêm vào dung dịch của 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1-oxo-1H-isocromene-4-carbaldehyt (Chất trung gian B59.2, 0,5 g, 1,5 mmol) và morpholin (0,12 ml, 1,35 mmol) trong DCM (20 ml), $Na_2SO_4$ khô và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 10 phút. Natri triaxetoxyborohydrit (0,286 g, 2,25 mmol) và axit axetic (0,09 ml,

1,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ ở RT. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm HCl 2M (3 ml), hỗn hợp không đồng nhất được lọc và dịch lọc được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột silic dioxit NH (tỷ lệ xyclohexan : EtOAc = 90 : 10 đến 80 : 20) tạo ra 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B59.3, 0,183g, 0,45 mmol, 30 %).

UPLC-MS: 1,27 phút, 404,5 [M+H]+, phương pháp 14.

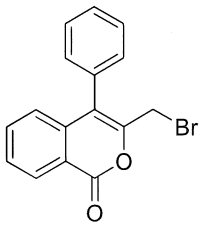
Bước4

3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B59.3, 0,203 g, 0,503 mmol) được hòa tan trong THF (7 mL); TBAF (dung dịch 1,0 M trong THF, 0,33 ml, 0,33 mmol) được thêm từng giọt vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước (10 ml) được thêm vào và hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM; các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 của Biotage (tỷ lệ $H_2O$: $CH_3CN$ = 95 : 5 đến 80:20, với HCOOH 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,145 g). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

UPLC-MS: 0,41 phút, 290,4 [M+H]+, phương pháp 14.

Chất trung gian C1

3-(Bromometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



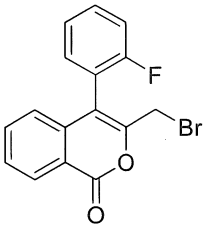

Triphenylphosphin (250 mg, 0,953 mmol) được thêm vào dung dịch của 3-(hydroxymetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B2, 185 mg, 0,733 mmol) và perbromometan (316 mg, 0,953 mmol) trong DCM (3,7 ml, 57,5 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 3 ngày, thêm các chất phản ứng vài lần đến khi hoàn thành (tổng là 4 đương lượng). Phản ứng được tiếp tục bằng MeOH sau đó cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch qua cột SNAP silic đioxit 50 g

của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,11 g, 47,6 %).

UPLC-MS: 2,21 phút, 358 [M+H+ACN]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C2

3-(Bromometyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

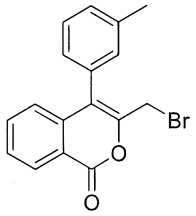



Triphenylphosphin (0,127 g, 0,488 mmol)) được thêm vào dung dịch của 4-(2-flophenyl)-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B4, 40 mg, 0,148 mmol) và perbromometan (0,161 g, 0,488 mmol) trong DCM (0,7 ml, 57,5 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 24 giờ. Phản ứng được tiếp tục bằng MeOH sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch qua cột SNAP silic đioxit 10 g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (37 mg, 75 %).

UPLC-MS: 2,21 phút, 358 [M+H+ACN]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C3

3-(Bromometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

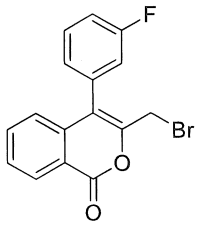



Triphenylphosphin (270 mg, 1,030 mmol) và perbromometan (342 mg, 1,030 mmol) được thêm vào dung dịch của 3-(hydroxymetyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B5, 211 mg, 0,792 mmol) trong DMF (2 ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT. Sản phẩm phản ứng sau đó được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,5%, axit formic 0,5%; Pha B ACN 99,5%, axit formic 0,5%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (192 mg, 73,6 %).

UPLC-MS: 2,32 phút, 372 [M+H+ACN]+, phương pháp 4

Chất trung gian C4

3-(Bromometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

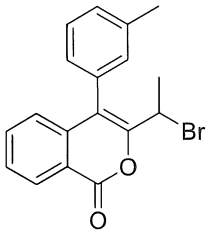



Triphenylphosphin (265 mg, 1,01 mmol) và perbromometan (335 mg, 1,010 mmol) được thêm vào dung dịch của 4-(3-flophenyl)-3-(hydroxymetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B3, 210 mg, 0,777 mmol) trong DCM (6,5 ml) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở RT. Tiếp theo, triphenylphosphin (265 mg, 1,010 mmol) và perbromometan (335 mg, 1,01 mmol) được thêm vào và được để trong trạng thái khuấy ở RT trong 6 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng MeOH (1 ml) và sau đó tinh sạch trên cột silic đioxit 50 g của Biotage được rửa giải với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (154 mg, 59,5 %) là chất rắn màu vàng.

UPLC-MS: 2,20 phút, 334,6 [M+H]+, phương pháp 4

Chất trung gian C5

3-(1-brometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

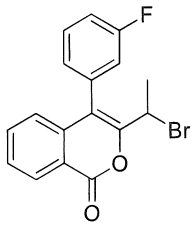



Triphenylphosphin (365 mg, 1,39 mmol) và perbromometan (461 mg, 1,39 mmol) được thêm vào dung dịch của 3-(1-hydroxyetyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B6, 300 mg, 1,07 mmol) trong DCM (2,2 ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT. Sản phẩm phản ứng sau đó được tinh sạch trên cột SNAP silic đioxit 50 g của Biotage, rửa giải với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (67 mg, 18,3%).

UPLC-MS: 2,39 phút, 386 [M+H+ACN]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C6

3-(1-brometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

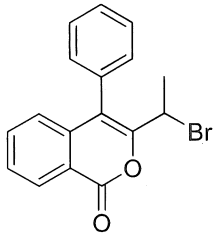



$PBr_3$ 1M trong DCM (2,3 ml, 2,332 mmol) được thêm vào dung dịch của 4-(3-flophenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B7, 390 mg, 1,372 mmol) trong DCM (7,8 ml) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cho bay hơi trong áp suất giảm và được tinh sạch trên cột SNAP silic đioxit 100 g của Biotage, rửa giải với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (227 mg, 47,7 %).

UPLC-MS: 2,27 phút, 348 [M+H]+, phương pháp 4

Chất trung gian C7

3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

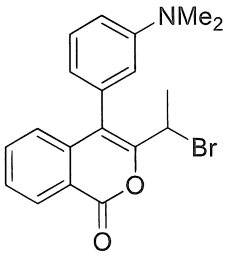



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian C6, sử dụng 3-(1-hydroxyetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B1, 2,6 g, 9,76 mmol), $PBr_3$ 1M trong DCM (17,5 ml, 17,5 mmol) (30 ml) ở RT. Sản phẩm thô được tinh sạch cột SNAP silic đioxit 100 g của Biotage với gradient của Hexan và AcOEt để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,64 g, 51 %).

UPLC-MS: 2,28 phút, 331 [M+H+ACN]+, phương pháp 4

Chất trung gian C8

3-(1-brometyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on

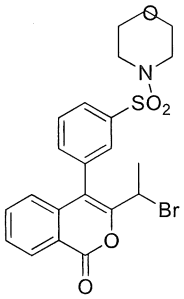



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian C6, sử dụng 4-(3-(dimetylamino)phenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B8, 200 mg, 0,64 mmol), $PBr_3$ 1M (1,1 ml, 1,1 mmol) trong DCM (2 ml) ở RT. Sản phẩm thô được tinh sạch với cột SNAP silic đioxit 50 g của Biotage với gradient của DCM và MeOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300 mg).

UPLC-MS: 6,9 phút, 292 [M-Br]+, phương pháp 2.

Chất trung gian C9

3-(1-brometyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

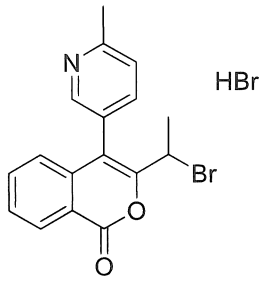



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian C6, sử dụng 3-(1-hydroxyetyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B9, 163 mg, 0,392 mmol), PBr3 1M (0,68 ml, 0,667 mmol) trong DCM (3,2 ml) ở RT. Sản phẩm thô được tán bằng DMF để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (93 mg, 49%). Dung dịch được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 99,9%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất (68 mg, 36,2 %).

UPLC-MS: 5,75 phút, 479 [M+H]+, phương pháp 5.

Chất trung gian C10

3-(1-brometyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua

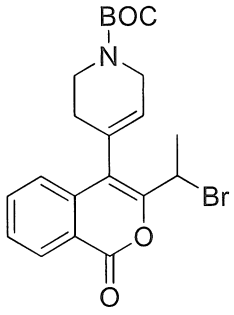



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự như chất trung gian C6, sử dụng 3-(1-hydroxyetyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on chất trung gian B10 (163 mg, 0,579 mmol), PBr3 1M (0,87 mL, 0,87 mmol) trong hỗn hợp của DCM (2 ml) và DMF (3 ml) ở RT. Sản phẩm thô được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 60g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 99,9%, axit formic 0,1%). Các phần chứa nước được thêm nước HBr 50% và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (320 mg).

UPLC-MS: 1,73 phút, 344 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C11

tert-Butyl 4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

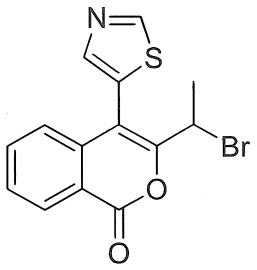



PBr3 1M (0,36 ml, 0,363 mmol) trong DCM được thêm từng giọt vào vào dung dịch của tert-butyl 4-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian B12, 135 mg, 0,363 mmol) trong DCM (5 ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm khô trong áp suất giảm và được hòa tan trong DCM (5 ml). Di-tert-butyl dicacbonat (0,34 ml, 1,454 mmol) và DMAP (89 mg, 0,727 mmol) được thêm một cách đồng thời, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh sạch trên cột SNAP silic đioxit 50g của Biotage với gradient của hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 63,3 %) là dầu màu hơi vàng.

UPLC-MS: 2,30 phút, 435 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C12

3-(1-brometyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on

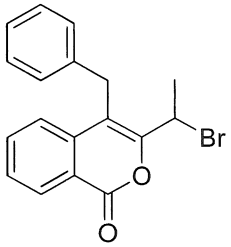



PBr3 1M (0,5 ml, 0,50 mmol) trong DCM được thêm từng giọt vào 3-(1-hydroxyetyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B11, 102 mg, 0,372 mmol) trong DCM (4 ml) và ACN (2 ml) ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được tinh sạch trên cột SNAP silic đioxit 12g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56 mg, 45 %).

UPLC-MS: 1,90 phút, 337 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C13

4-Benzyl-3-(1-brometyl)-1H-isocromen-1-on

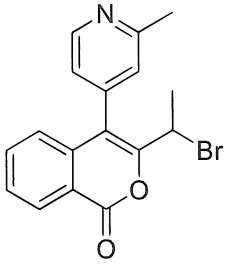



$PBr_3$ 1M trong DCM (0,105 mL, 1,105 mmol) được thêm vào 4-benzyl-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B14, 625 mg, 2,230 mmol) trong DCM (2 ml) ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh sạch trên cột SNAP silic đioxit 25g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, 2,9 %).

UPLC-MS: 2,19 phút, 345 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C14

3-(1-brometyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on

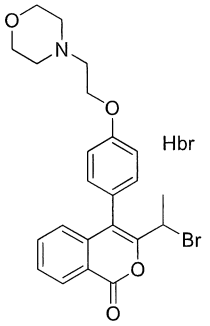



$PBr_3$ 1M trong DCM (846 µL, 0,846 mmol) được thêm vào of 3-(1-hydroxyetyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B13, 140 mg, 0,498 mmol) trong DCM ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 60g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,5%, axit formic 0,5%); Pha B ACN 99,5%, axit formic 0,5%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 45%).

UPLC-MS: 1,60 phút, 345 [M+H+ACN]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C15

3-(1-brometyl)-4-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua

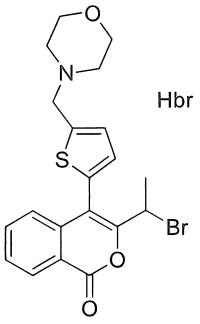



$PBr_3$ 1M trong DCM (1,82 mL, 1,82 mmol) được thêm vào 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B15, 180 mg, 0,455 mmol) trong DCM (2 ml) ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng $Et_2O$ và được lọc. Phần cặn được rửa tiếp bằng $Et_2O$ và cuối cùng được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, 61 % ) là chất rắn màu đỏ hồng.

UPLC-MS: 1,58 phút, 457 [M+H+ACN]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C16

3-(1-brometyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua

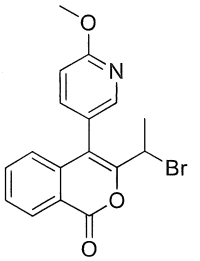



PBr3 1M trong DCM (1,82 mL, 1,82 mmol) được thêm vào 3-(1-hydroxyetyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B16, 258 mg, 0,695 mmol) trong DCM (2,6 ml) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và sản phẩm thô được kết tinh từ DCM/MeOH sôi tỷ lệ 4/1 (5 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (138 mg, 38,6 %)

UPLC-MS: 3,60 phút, 354 [M-Br]+, phương pháp 5.

Chất trung gian C17

3-(1-brometyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on

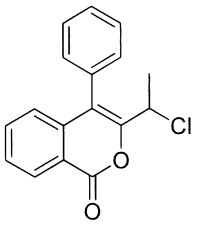



PBr3 1M trong DCM (1,80 mL, 1,80 mmol) được thêm vào 3-(1-hydroxyetyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B17, 225 mg, 0,76 mmol) trong DCM (9 ml) ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh sạch trên cột SNAP silic đioxit 25g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (105 mg, 38,5 %).

UPLC-MS: 2,12 phút, 361 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C18

3-(1-cloetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

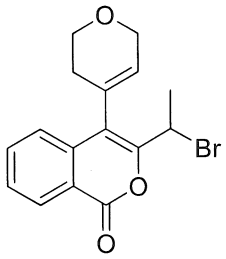



3-(1-Hydroxyetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B1, 300 mg, 1,27 mmol), metan sulfonyl clorua (516 mg, 4,51 mmol), TEA (0,62 mmol, 4,5 ml) được cho phản ứng trong DCM (10 ml) ở RT. Dung môi sau đó được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180 mg). Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 2,25 phút, 285 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C19

3-(1-brometyl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-isocromen-1-on

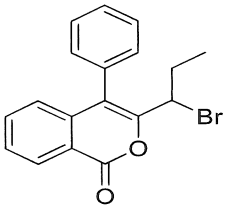



$PBr_3$ 1M trong DCM (1,43 mL, 1,43 mmol) được thêm vào 4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B18, 130 mg, 0,477 mmol) trong DCM (2 mL) và được khuấy trong 2 giờ ở RT, sau đó hỗn hợp phản ứng được hấp phụ lên tấm silic đioxit và sau đó được tinh sạch trên cột silic đioxit của Biotage, rửa giải với gradient của Hexan và AcOEt để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (94 mg, 58,7 %) là chất rắn màu trắng nhờ.

UPLC-MS: 1,98 phút, 377 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian C20

3-(1-brompropyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on




Bước 1. Metyl 2-(pent-1-ynyl)benzoat (chất trung gian C20.1)

Pent-1-yn (5,6 mL, 57,2 mmol) được thêm vào metyl 2-iodobenzoat (5,6 mL, 38,2 mmol), đồng(I) iodua(1,0 g, 5,72 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (1,3 g, 1,14 mmol) trong DMF (5 mL) và $Et_3N$ (1 mL) ở RT trong 3 giờ.

Phản ứng được tách thành các phần giữa $Et_2O$ và nước HCl 0,1 M. Pha hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1 M, dung dịch nước $NaHCO_3$ và nước muối. Pha hữu cơ sau đó được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra metyl 2-(pent-1-ynyl)benzoat (7,8 g) là dầu màu tối. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

UPLC-MS: 2,14 phút, 202 [M+H]+, phương pháp 4.

Bước 2. 4-iot-3-propyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C20,2)

Metyl 2-(pent-1-ynyl)benzoat (chất trung gian C20,1, 3 g, 14,83 mmol), iot (11,29 g, 44,5 mmol) và natri bicacbonat (3,74 g, 44,5 mmol) được cho phản ứng trong Axetonitril (50 mL) trong 20 phút ở RT. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $Et_2O$ và được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 20% và nước muối. Pha hữu cơ sau đó được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong $Et_2O$ và được tinh sạch trên tấm silic đioxit để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,54 g, 76 %) là dầu màu nâu.

UPLC-MS: 2,27 phút, 315 [M+H]+, phương pháp 4.

Bước 3. 4-Phenyl-3-propyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C20,3)

4-iot-3-propyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C20,2, 0,80 g, 2,55 mmol), axit phenylboronic (0,39 g, 3,18 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,127 mmol) và $Cs_2CO_3$ (1,16 g, 3,57 mmol) được cho phản ứng trong DMF (10 ml) ở 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được tách thành các phần giữa AcOEt và nước HCl 1 M, được rửa bằng dung dịch nước HCl 1 M, nước muối, được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch cột silic đioxit 50G của Biotage rửa giải

với gradient của Hexan và AcOEt để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,11 g, 15,9 %) là dầu màu hơi vàng.

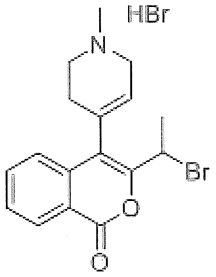
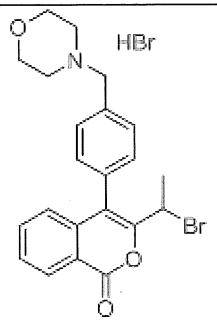
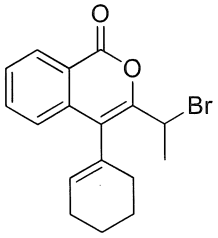
UPLC-MS: 2,35 phút, 265 [M+H]+, phương pháp 4.

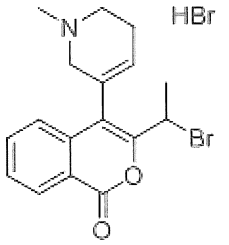
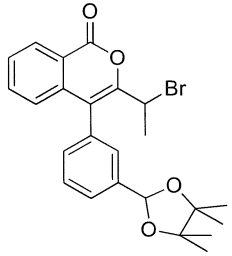
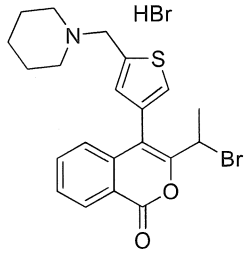
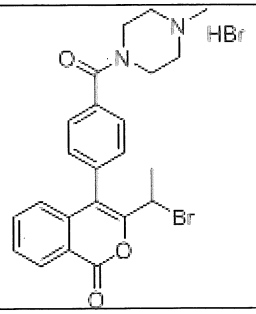
Bước 4. 3-(1-brompropyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on.

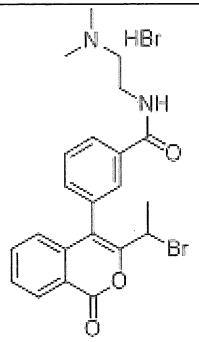
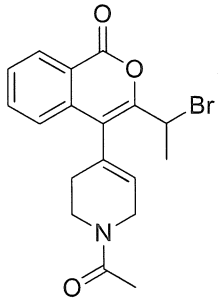
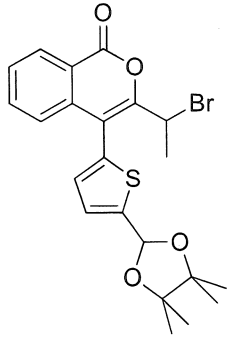
4-Phenyl-3-propyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C20,3, 107 mg, 0,405 mmol), N-bromsucxinimit (86 mg, 0,486 mmol), benzoyl peroxit (25 mg, 0,1 mmol) được cho phản ứng trong $CCl_4$ (2 mL) ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh sạch trên cột gel silic đioxit 50g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (101 mg, 72,7 %) là dầu màu hơi vàng.

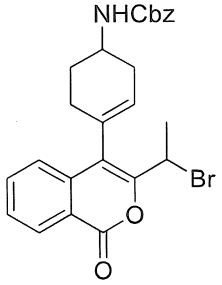
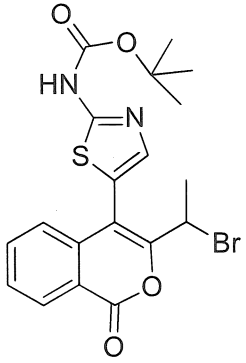
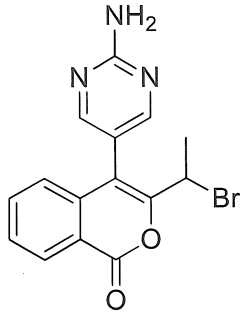
UPLC-MS: 2,37 phút, 344 [M+H]+, phương pháp 4.

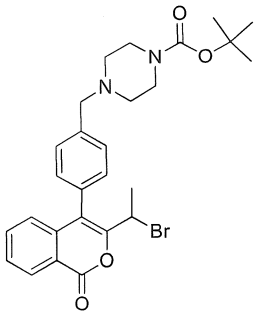
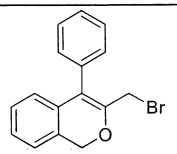
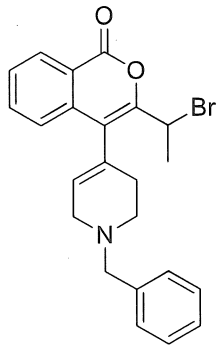
Chất trung gians C21-48 trong bảng dưới đây có thể được điều chế bắt đầu từ chất trung gian (Int.) thích hợp được thể hiện dưới đây theo các quy trình tương tự như đối với hợp chất C6.

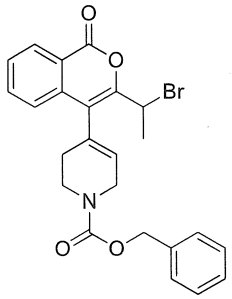
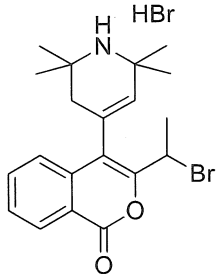
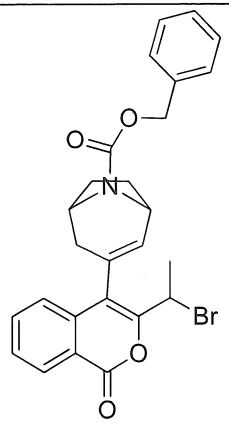
| Chất trung gian & Tên | Cấu trúc phân tử | Int. | UPLC-MS<br>Or $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C21<br>3-(1-brometyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B19 | Rt= 1,39 phút, 349,7 [M+H]+, phương pháp 4. |
| Chất trung gian C22<br>3-(1-brometyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B20 | Rt= 1,57 phút, 429,9 [M+H]+, phương pháp 4 |
| Chất trung gian C24<br>3-(1-brometyl)-4-xyclohexenyl-1H-isocromen-1-on |  | B22 | Rt= 2,43 phút, 334,7 [M+H]+, phương pháp 4. |

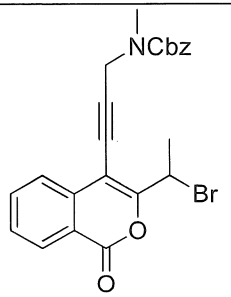
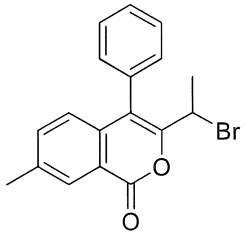
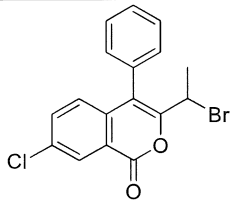
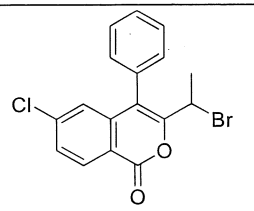
| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C25<br>3-(1-brometyl)-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B23 | Rt= 0,64 phút, 350,0 [M+H]+, phương pháp 9. |
| Chất trung gian C26<br>3-(1-brometyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on |  | B24 | Rt= 1,49 phút, 459,1 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C27<br>3-(1-brometyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B25 | Rt= 0,82 phút, 484,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C28<br>3-(1-brometyl)-4-(4-(4-metylpiperazine-1-cacbonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B26 | Rt= 0,74 phút, 457,0 [M+H]+, phương pháp 9 |

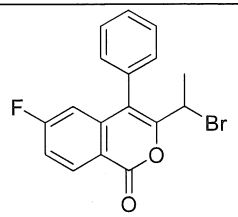
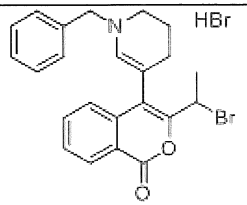
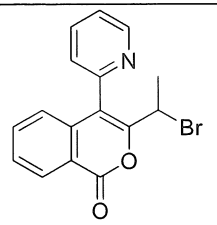
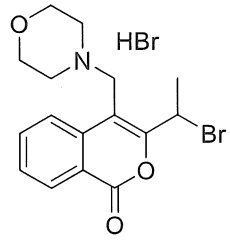
| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C29<br>3-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamit hydrobromua |  | B27 | Rt= 0,77 phút, 445,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C30<br>4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-brometyl)-1H-isocromen-1-on |  | B28 | Rt= 0,95 phút, 378,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C31<br>3-(1-brometyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on |  | B29 | Rt= 1,47 phút,465,1 [M+H]+, phương pháp 9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C32<br>benzyl (4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat |  | B30 | Rt= 1,32 phút, 482 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C33<br>tert-butyl (5-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isochromencromen-4-yl)thiazol-2-yl)carbamat |  | B31 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8,26 - 8,34 (m, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 1 H), 7,73 - 7,80 (m, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 4,67 - 5,10 (m, 1 H), 1,81 - 1,94 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H). |
| Chất trung gian C34<br>4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-3-(1-brometyl)-1H-isocromen-1-on |  | B32 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 8,17 - 8,34 (m, 3 H), 7,80 - 7,94 (m, 1 H), 7,59 - 7,75 (m, 1 H), 7,13 - 7,23 (m, 1 H), 6,94 - 7,08 (m, 2 H), 4,96 - 5,16 (m, 1 H), 1,90 (d, J=6,62 Hz, 3 H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C35<br>tert-butyl 4-(4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylat |  | B33 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,19 - 8,32 (m, 1 H), 7,19 - 7,73 (m, 6 H), 6,93 - 7,02 (m, 1 H), 4,73 - 4,92 (m, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,36 (br. s., 4 H), 2,39 (br. s., 4 H), 1,89 (d, J=6,62 Hz, 3 H), 1,27 - 1,40 (s, 9 H) |
| Chất trung gian C36<br>3-(bromometyl)-4-phenyl-1H-isocromene |  | B34 | Rt= 1,41 phút, 302 [M+H]+, phương pháp 9. |
| Chất trung gian C37<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin |  | B36 | Rt= 0,85 phút, 426,1 [M+H]+, phương pháp 9 |

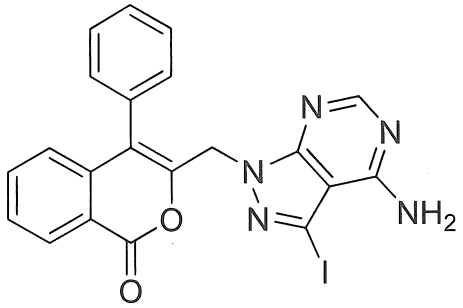
| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C38<br>benzyl 4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat |  | B35 | Rt=1,25 phút, 470,1 [M+H]+, phương pháp 9. |
| Chất trung gian C39<br>3-(1-brometyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B50 | Rt= 0,80 phút, 389,8 [M]+ và 391,8 [M+2]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C40<br>benzyl 3-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat |  | B51 | Rt= 1,37 phút, 494 [M+H]+, phương pháp 9. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C41<br>benzyl (3-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(metyl)carbamat |  | B52 | Rt=1,32 phút, 454 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian C42<br>3-(1-brometyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | B53 | Rt= 1,37 phút, 342,8-344,8 [M+H]+, phương pháp 12 |
| Chất trung gian C43<br>3-(1-brometyl)-7-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | B54 | Rt= 1,44 phút, 363,1-365,1 [M+H]+, phương pháp 13 |
| Chất trung gian C44<br>3-(1-brometyl)-6-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | B55 | Rt= 1,43 phút, 363,1-365,1 [M+H]+, phương pháp 13 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian C45<br>3-(1-brometyl)-6-flo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | B56 | Rt= 1,35 phút, 347,1-349,1 [M+H]+, phương pháp 13 |
| Chất trung gian C46<br>4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-3-(1-brometyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B57 | Rt= 0,69 phút, 424,3-426,3 [M+H]+, phương pháp 13 |
| Chất trung gian C47<br>3-(1-brometyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on |  | B58 | Rt= 1,03 phút, 330,2-332,2 [M+H]+, phương pháp 13. |
| Chất trung gian C48<br>3-(1-brometyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua |  | B59 | Rt= 0,71 phút, 352,2-354,2 [M+H]+, phương pháp 13. |

Chất trung gian và hợp chất D1

3-((4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

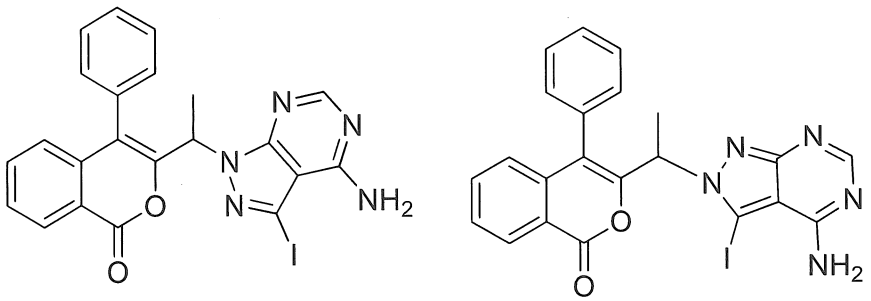


3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (124 mg, 0,476 mmol) có sẵn trên thị trường được thêm vào dung dịch của 3-(bromometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C1, 100 mg, 0,317 mmol) trong DMF (1 mL). $K_2CO_3$ (65,8 mg, 0,476 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sản phẩm thô thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 30 g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,01%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,01%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (138 mg, 88 %).

UPLC-MS: 1,92 phút, 496 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian D2a và D2b

3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on và 3-(1-(4-amino-3-iot-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (270 mg, 1,033 mmol) và 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 500 mg, 1,519 mmol) có sẵn trên thị trường được hòa tan trong DMF (4 mL). $K_2CO_3$ (315 mg, 2,278 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót

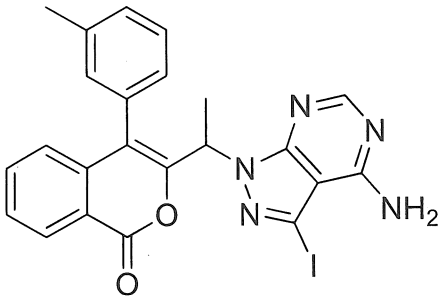
vào nước (50 ml) và được chiết bằng AcOEt (10 ml X 3). Các pha hữu cơ được làm khô và evaporated trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 60g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 4,9%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra 3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a , 78 mg, 10%) và 3-(1-(4-amino-3-iot-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2b, 20mg, 2,6 %).

Chất trung gian D2a. UPLC-MS: 1,85 phút, 510 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian D2b. UPLC-MS: 1,95 phút, 510 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian và hợp chất D3

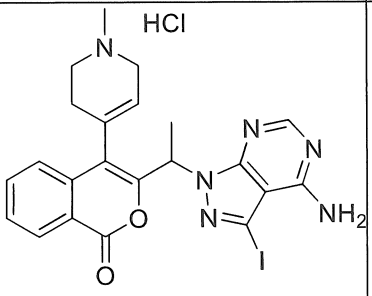
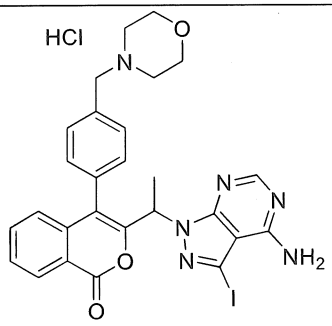
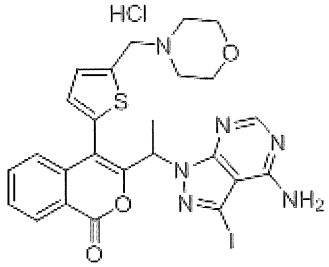
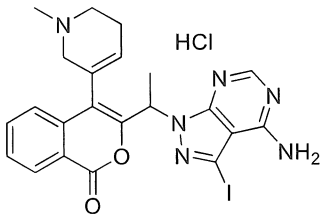
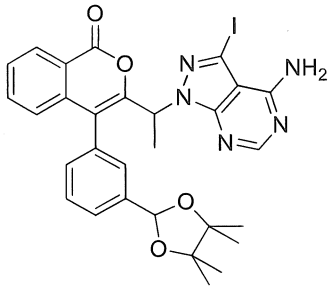
3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

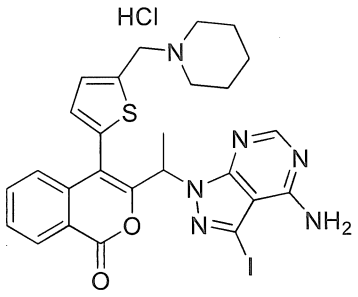
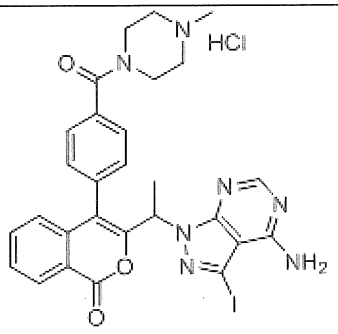
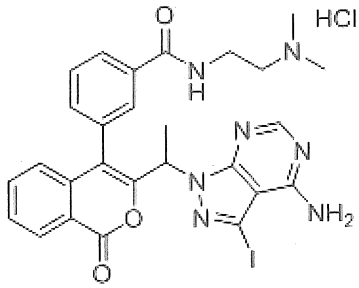
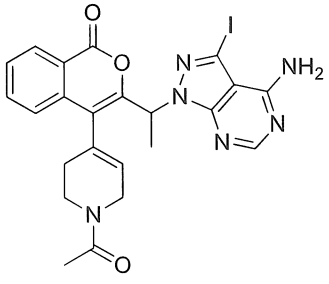


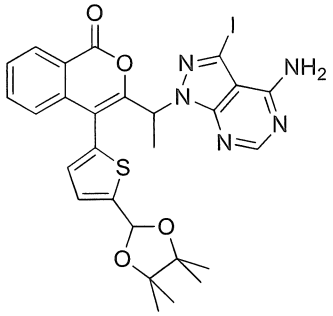
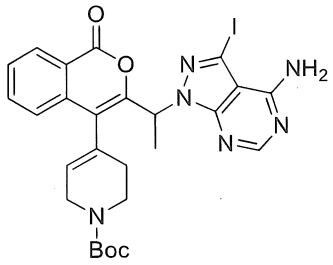
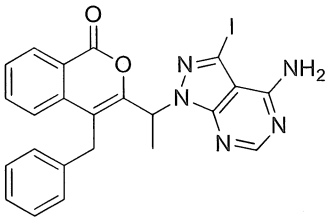
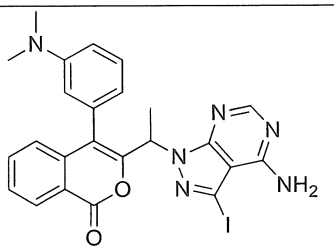
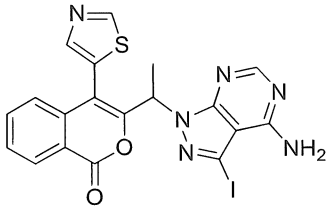
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian D2, từ 3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin có sẵn trên thị trường (125 mg, 0,481 mmol) và $K_2CO_3$ (66,4 mg, 0,481 mmol) và dung dịch của 3-(1-brometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C5, 110 mg, 0,320 mmol) trong DMF (1,1 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 71,5 %).

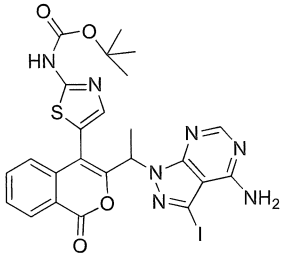
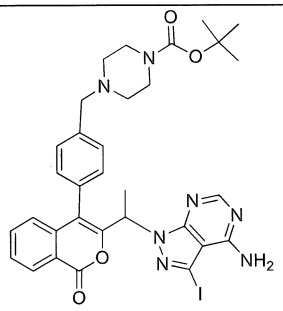
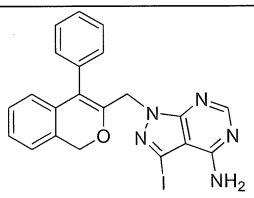
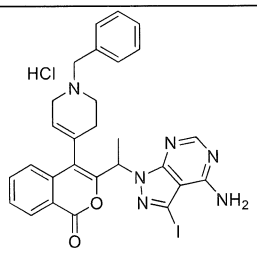
UPLC-MS: 5,87 phút, 523 [M+H]+, phương pháp 5.

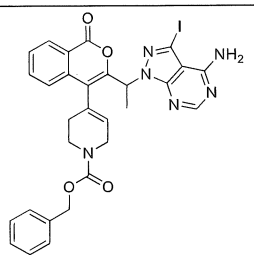
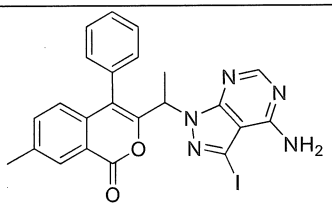
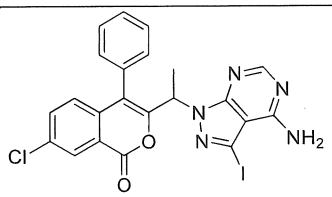
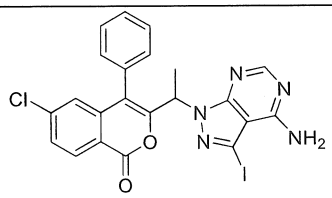
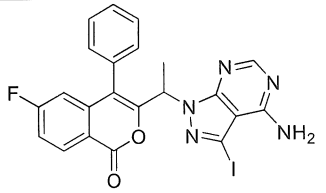
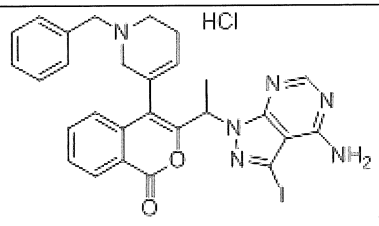
Chất trung gian D4-D22, D29-34 trong bảng dưới đây có thể được điều chế bắt đầu từ chất trung gian (Int.) thích hợp được thể hiện dưới đây và 3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin theo các quy trình tương tự như đối với hợp chất D2.

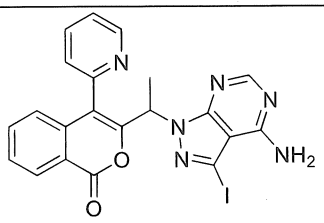
| Chất trung gian & Tên | | Int. | UPLC-MS |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian D4<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C21 | Rt= 1,37 phút, 528,7 [M+H]+, phương pháp 4 |
| Chất trung gian D5<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C22 | Rt= 1,52 phút, 608,9 [M+H]+, phương pháp 4. |
| Chất trung gian D6<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C23 | Rt= 1,45 phút, 614,8 [M+H]+, phương pháp 4. |
| Chất trung gian D7<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C25 | Rt= 0,67 phút, 529,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D8<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on |  | C26 | Rt= 1,27 phút, 638,1 [M+H]+, phương pháp 9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian D9<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C27 | Rt= 0,76 phút, 613,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D10<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(4-metylpiperazine-1-cacbonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C28 | Rt= 0,68 phút, 636,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D11<br>3-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamit hydroclorua |  | C29 | Rt= 0,69 phút, 624,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D12<br>4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on |  | C30 | Rt= 0,81 phút, 557,0 [M+H]+, phương pháp 9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian D13<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H- |  | C31 | Rt= 1,25 phút, 644,1 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D14<br>tert-butyl 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat |  | C11 | Rt= 1,21 phút, 615,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D15<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on |  | C13 | Rt= 1,06 phút, 524,0 [M+H]+, phương pháp 9 |
| Chất trung gian D16<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on |  | C8 | Rt= 1,97 phút, 553 [M+H]+, phương pháp 4. |
| Chất trung gian D17<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on |  | C12 | Rt= 1,67 phút, 516,6 [M+H]+, phương pháp 4. |

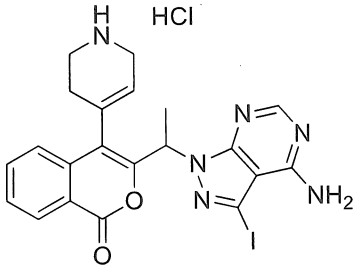
| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian D18<br>tert-butyl (5-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiazol-2-yl)carbamat |  | C33 | Rt= 0,91 phút, 1,03 phút (hỗn hợp của atropocác đồng phân không đối quang 50:50), 632 [M+H]+, phương pháp 9. |
| Chất trung gian D19<br>tert-butyl 4-(4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylat |  | C35 | Rt= 1,57 phút, 708 [M+H]+, phương pháp 4. |
| Chất trung gian D20<br>3-iot-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin |  | C36 | UPLC-MS: 1,17 phút, 482 [M+H]+, phương pháp 9. |
| Chất trung gian D21<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | C37 | Rt= 0,83 phút, 605,0 [M+H]+, phương pháp 9. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chất trung gian D22<br>benzyl 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl) 1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat |  | C38 | Rt= 1,25 phút, 644,1 [M+H]+, phương pháp 6 |
| Chất trung gian D29<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | C42 | Rt= 1,18 phút, 524,2 [M+H]+, phương pháp 13 |
| Chất trung gian D30<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | C43 | Rt= 1,24 phút, 544,1 [M+H]+, phương pháp 14 |
| Chất trung gian D31<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | C44 | Rt= 1,23 phút, 544,1 [M+H]+, phương pháp 13 |
| Chất trung gian D32<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-flo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | C45 | Rt= 1,12 phút, 528,1 [M+H]+, phương pháp 13 |
| Chất trung gian D33<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H- |  | C46 | Rt= 0,65 phút, 605,3 [M+H]+, phương pháp 13 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| isocromen-1-on hydroclorua | | | |
| Chất trung gian D34<br>3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on |  | C47 | Rt= 0,81 phút, 511,3 [M+H]+, phương pháp 13 |

Chất trung gian D23

3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

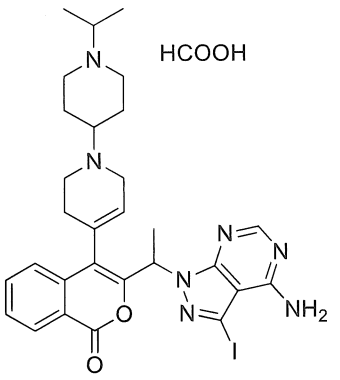


Tert-butyl 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Chất trung gian D14, 1,5 g, 2,441 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-Dioxan (5 ml) và HCl 4M trong dioxan (15,26 ml, 61,0 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 4 giờ, sau đó các chất bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,56 g) là bột màu hồng nhạt.

UPLC-MS: 0,47 phút, 515 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian D24

3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format

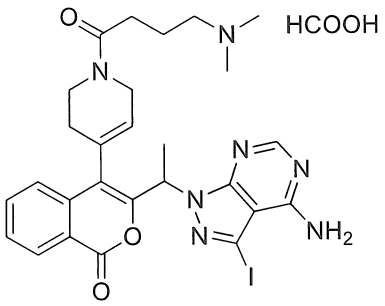


Hỗn hợp của 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian D23, 0,1 g, 0,182 mmol), 1-isopropylpiperidin-4-one (0,064 ml, 0,438 mmol), DIPEA (0,032 ml, 0,182 mmol) và xẻng natri sulfat trong DCM (3 ml) được khuấy ở RT trong 10 phút. Axit axetic (0,061 mL, 1,09 mmol) sau đó được thêm vào, sau đó là natri triaxetoxyborohydrit (154 mg, 0,726 mmol). Huyền phù thu được được khuấy trong 3 giờ ở RT, sau đó phản ứng được ngừng bằng cách thêm HCl 2N. Hỗn hợp không đồng nhất được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh-pha đảo (cột C18 30g của Biotage, rửa giải với gradient từ 100:0 đến 60:40 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (99,8 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 80%) là bột màu vàng nhạt.

UPLC-MS: 0,71 phút, 640 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian D25

3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(4-(dimetylamino)butanoyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format



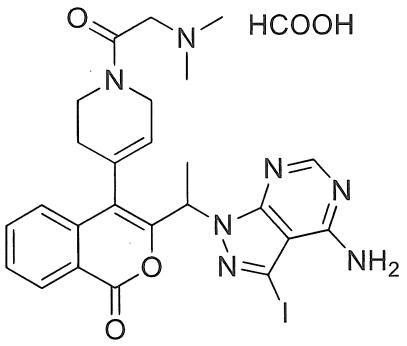

DIPEA (0,253 ml, 1,452 mmol) được thêm vào ở 0 °C vào dung dịch được khuấy của 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian D23, 0,200 g, 0,363 mmol), HATU (0,166 g, 0,436 mmol) và 4-dimetylaminobutyric axit hydroclorua (0,073 g, 0,436 mmol) trong THF/DMF 5:1 (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 15 phút, sau đó là ở RT trong 45 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng DCM. Các pha hữu thu được được cô đặc trong áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh-pha đảo (cột C18 30g của Biotage, gradient rửa giải từ 100:0 đến 70:30 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01%

HCOOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,153 g, 0,227 mmol, hiệu suất 62,6 %) là bột màu trắng.

UPLC-MS: 0,67 phút, 628 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian D26

3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(2-(dimetylamino)axetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format

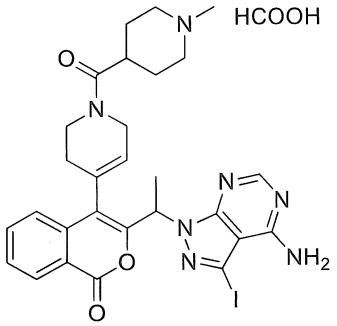



Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian D25, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian D23, 0,200 g, 0,363 mmol) và axit 2-(dimetylamino)axetic (0,045 g, 0,436 mmol), tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (0,127 g, 0,197 mmol, hiệu suất 54,2 %) là bột màu trắng.

UPLC-MS: 0,64 phút, 600 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian D27

3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidin-4-cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format



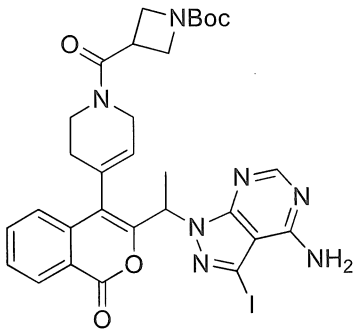

Sau khi quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian D25, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian D23, 0,200 g, 0,363 mmol), và

axit 1-metylpiperidin-4-carboxylic (0,062 g, 0,436 mmol), tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (99,4 mg, 0,145 mmol, hiệu suất 39,9 %) là bột màu trắng.

UPLC-MS: 0,65 phút, 640 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian D28

tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat

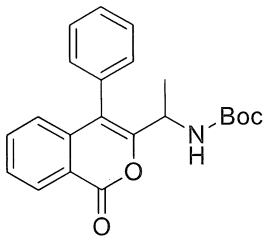



Quy trình được sử dụng để tổng hợp chất trung gian D25, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian D23, 0,200 g, 0,363 mmol), và axit Boc-azetidin-3-carboxylic (0,088 g, 0,436 mmol), tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (0,252 g, 0,361 mmol, hiệu suất 99 %).

UPLC-MS: 1,04 phút, 698 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian E1

tert-butyl 1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etylcarbamat

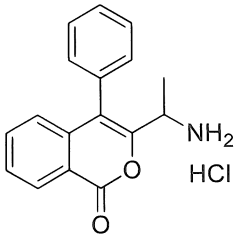



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian B1 từ tert-butyl 1-(4-brom-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etylcarbamat (Chất trung gian A3, 500 mg, 1,358 mmol), axit phenylboronic (215 mg, 1,765 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (112 mg, 22,6 %) là dầu màu hơi vàng.

UPLC-MS: 2,24 phút, 731,0 [2M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian E2

3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua

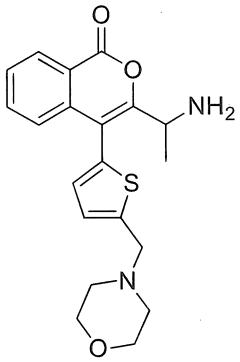



Tert-butyl 1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etylcarbamat (Chất trung gian E1, 112 mg, 0,306 mmol) được hòa tan trong DCM (3 ml), sau đó dung dịch HCl 4M trong Dioxan (3 ml, 12,00 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 4 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm $Et_2O$ (50 mL) và hỗn hợp được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

UPLC-MS: 1,43 phút, 265,8 [M+H]+, phương pháp 4.

Chất trung gian E3

3-(1-aminoetyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua

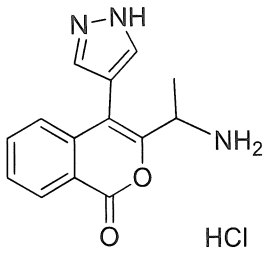



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian B1 từ tert-butyl (1-(4-brom-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etyl)carbamat (Chất trung gian A3, 1 g, 2,72 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)metyl)morpholin (0,840 g, 2,72 mmol), để tạo ra (trước khi làm khô, một lượng nhỏ dung dịch nước HCl 1M được thêm vào) hợp chất nêu ở đề mục (587 mg, 71,2 %) là chất rắn màu hơi vàng.

UPLC-MS: 0,39 phút, 354,1 [(M+H)-$NH_3$)]+, phương pháp 9

Chất trung gian E4

3-(1-aminoetyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua

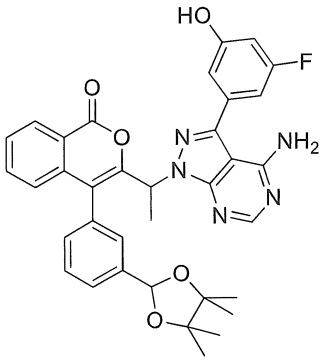



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian B1 từ tert-butyl 1-(4-brom-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etylcarbamat (chất trung gian A3, 500 mg, 1,358 mmol), axit 1H-pyrazol-4-ylboronic (198 mg, 1,765 mmol). Sau khi tinh sạch, các phần thu được được bổ sung dung dịch nước HCl 37% (1 ml) và được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (158 mg, hiệu suất 35,5 %).

UPLC-MS: 1,44 phút, 256, 511 [M+H]+, phương pháp 3.

Chất trung gian F1

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

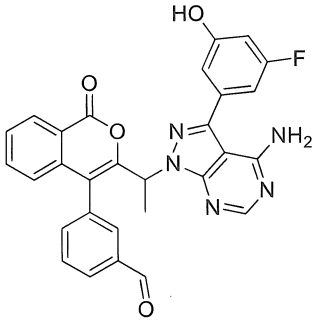



3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D8, 1,14 g, 1,788 mmol), (axit 3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,558 g, 3,58 mmol), $K_2CO_3$ (0,494 g, 3,58 mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,196 g, 0,268 mmol) được cho phản ứng trong dioxan (30 ml) qua đêm ở 120°C. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (100 ml), được lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cho bay hơi trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch qua sắc kí cột nhanh trên gel silic đioxit sử dụng cột SNAP 100g của Biotage với gradient của DCM và MeOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (819 mg, 73,7 %) là chất rắn màu nâu nhạt.

UPLC-MS: 1,23 phút, 622,2 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian F2

3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt

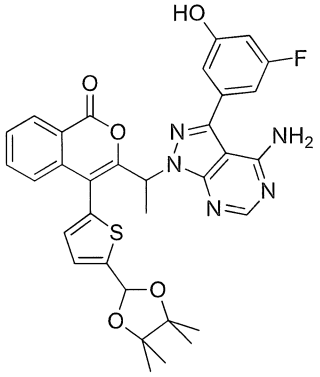


3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian F1, 819 mg, 1,317 mmol) được hòa tan trong MeCN (10 mL) và dung dịch nước HCl 2M (30 mL) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (300 mL) và được rửa bằng nước (200 mL). Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng DCM, các phần hữu cơ kết hợp được làm khô qua bộ tách pha và dung môi được cho bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (598 mg, hiệu suất 87 %).

UPLC-MS: 0,97 phút, 522,1 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian F3 và ví dụ

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on



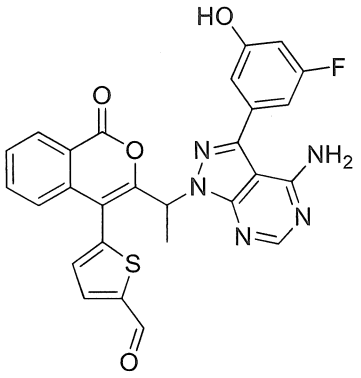
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian F1, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D13, 385 mg, 0,598 mmol), axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (187 mg, 1,197 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (254 mg, 67,6 %) là chất rắn màu hơi vàng.

UPLC-MS: 5,13 phút, 627,9 [M+H]+, phương pháp 6

Chất trung gian F4

5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt

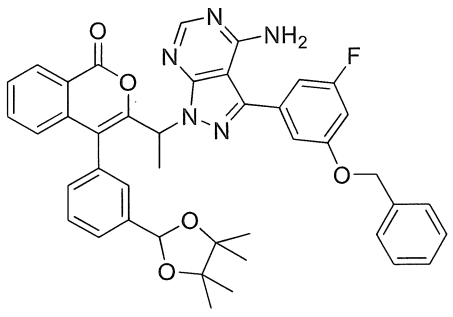



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian F2, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian F3, 254 mg, 0,405 mmol) trong MeCN (4 mL)/dung dịch nước HCl 2M (4 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (201 mg, 94 %) là chất rắn màu hơi vàng.

UPLC-MS: 1,73 phút, 528,1 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian F5

3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

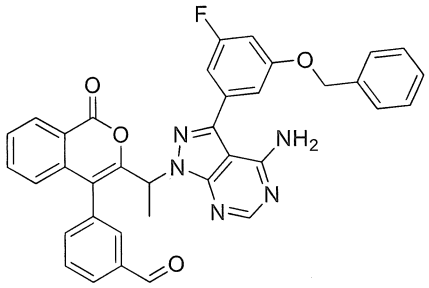


Trong bình đáy tròn 100 ml, 3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G18, 400 mg, 1,194 mmol) được hòa tan trong 7 ml DMF khô sau đó $K_2CO_3$ (254 mg, 1,837 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch của 3-(1-brometyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian C26, 420 mg, 0,918 mmol) trong 7 ml DMF khô được thêm vào và hỗn hợp màu nâu trong được đun ở 60 °C trong 30 phút. Hỗn hợp được làm mát đến RT sau đó 30 ml HCl 0,5 M và 50 ml EtOAc được thêm vào và được khuấy trong 15 phút. Các pha được phân tách và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí, được rửa giải bằng DCM\MeOH (80/20) trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (820 mg) là dầu màu nâu. Vật liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

UPLC-MS: 1,48 phút, 712,28 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian F6

3-(3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt

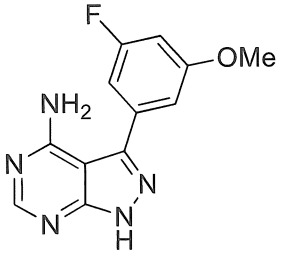



3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian F5, 654 mg, 0,919 mmol) được hòa tan trong MeCN, sau đó HCl 2M được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. DCM (25 ml) và nước (25 ml) được thêm sau đó các pha được phân tách và pha chứa nước được rửa lại bằng 10 ml DCM. Các pha hữu thu được được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (490 mg, 0,801 mmol, hiệu suất 87 %) là dầu màu nâu.

UPLC-MS: 1,28 phút, 612,15 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G1

3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

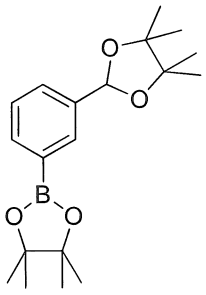



3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (1,52 g, 5,82 mmol), 3-flo-5-metoxyaxit phenylboronic (1,4 g, 8,24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,18 g, 0,246 mmol) và 8,7 ml dung dịch nước NaOH 1M (8,73 mmol) được cho phản ứng trong DMF (13 mL) trong Ar ở 120°C trong 48 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1M (10 mL), được làm khô trong áp suất giảm và dầu thô màu tối được tinh sạch qua sắc kí cột nhanh trên gel silic đioxit sử dụng cột SNAP 100g của Biotage với gradient của DCM và iPrOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (275 mg, 18,2 %) là chất rắn màu hơi vàng.

UPLC-MS: 0,54 phút, 260,0 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G2

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan

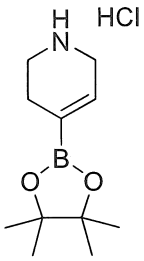



Axit (3-formylphenyl)boronic (5 g, 33,3 mmol), 2,3-dimetylbutane-2,3-diol (19,70 g, 167 mmol) và p-toluenesulfonic axit monohydrat (0,317 g, 1,667 mmol) được hòa tan trong toluen (278 mL) và được hồi lưu với dụng cụ của Dean-Stark trong 3 giờ đến khi hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp được làm khô trong áp suất giảm và phần cặn được pha loãng với AcOEt (250 mL) và được rửa ba lần bằng lượng dư nước, một lần với dung dịch nước NaCl bão hòa (250 mL), được làm khô trên $Na_2SO_4$ và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch qua sắc kí cột nhanh trên gel silic đioxit sử dụng 100G+50G cột SNAP của Biotage với gradient của Hexan và AcOEt để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,5 g, 77 %) là chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 7,72 (s, 1 H), 7,63 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,31 - 7,44 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 1,24 - 1,37 (s, 18 H), 1,18 (s, 6 H).

Chất trung gian G3

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin hydroclorua

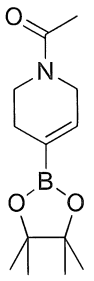



tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin - 1(2H)-carboxylat (2 g, 6,47 mmol) được tạo huyền phù trong MTBE (8,1 mL) và HCl 2M trong $Et_2O$ (24 mL). Phản ứng được khuấy RT qua đêm, chất kết tủa màu trắng tạo thành được thu bằng cách lọc và được rửa bằng $Et_2O$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,434 g, 90 %).

UPLC-MS: 0,51 phút, 210,3 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G4

1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)ethanone



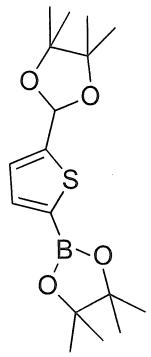

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin hydroclorua (Chất trung gian G3, 1,4 g, 5,70 mmol) được tạo huyền phù trong DCM (15 mL) ở 0°C, sau đó TEA (2,384 ml, 17,10 mmol) và AcCl (0,405 ml, 5,70 mmol) được thêm vào. Phản ứng được gia nhiệt đến RT và được khuấy thêm 30 phút, sau đó thể tích phản ứng được giảm đến 1/3 thể tích ban đầu và phần còn lại được pha loãng bằng AcOEt (150 ml). Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, một lần bằng dung dịch

nước HCl 0,2 M và một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô trên $Na_2SO_4$ và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,24 g, hiệu suất 87 %) là chất rắn màu hơi vàng.

UPLC-MS: 0,83 phút, 252,3 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G5

4,4,5,5-tetrametyl-2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)thiophen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan

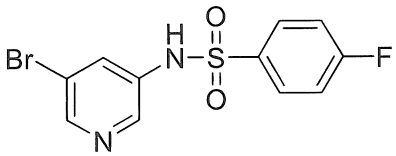


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của chất trung gian G2, từ axit (5-formylthiophen-2-yl)boronic (2,5 g, 16,03 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,93 g, 72,5 %) là chất rắn màu trắng nhờ.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 7,38 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 0,98 - 1,52 (m, 24 H).

Chất trung gian G6

N-(5-bromopyridin-3-yl)-4-fluorobenzenesulfonamit



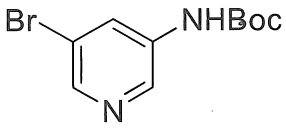
Thêm vào dung dịch của 5-bromopyridin-3-amin (3 g, 17,34 mmol) trong EtOH nguyên chất (15 ml), 4-fluorobenzene-1-sulfonyl clorua (0,989 g, 5,08 mmol) và phản ứng được khuấy qua đêm. Etanol được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng bằng DCM (40 ml) và được rửa một lần bằng muối $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc. Sản phẩm sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic

0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (158 mg, hiệu suất 24,4 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS: 0,96 phút, 331 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G7

tert-butyl 5-bromopyridin-3-ylcarbamat

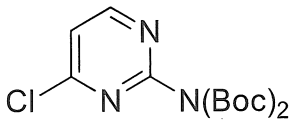



Thêm vào dung dịch của 5-bromopyridin-3-amin (3 g, 17,34 mmol) trong DCM khô (25 ml), di-tert-butyl dicacbonat (3,78 g, 17,34 mmol) trong khi khuấy. Dung dịch thu được được làm mát đến 0 °C và dung dịch của natri bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong THF (17,34 ml, 17,34 mmol) được thêm vào từng giọt qua 20 phút. Dung dịch được khuấy qua đêm. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng DCM (40 mL) và được rửa một lần bằng muối $NaHCO_3$. Pha hữu cơ được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc. Cuối cùng, sản phẩm thô được tinh sạch trên cột Si 50 g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc. Hợp chất nêu ở đề mục được thu hồi (2,60g, hiệu suất 54,9 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 1,07 phút, 273 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G8

4-clo-2-amino(biscarbamat)-pyrimidin



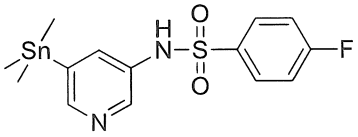

Thêm vào dung dịch của 4-clopyrimidin-2-amin (1,0 g, 7,72 mmol) trong DCM khô (30 ml), N,N-dimetylpyridin-4-amin (0,094 g, 0,772 mmol) và N-etyl-N,N-isopropylpropan-2-amin (2,494 g, 19,30 mmol). Sau 10 phút, di-tert-butyl dicacbonat (1,685 g, 7,72 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (40 mL) và được rửa một lần bằng muối $NaHCO_3$. Pha hữu cơ thu được được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc. Sản phẩm thô cuối cùng được tinh sạch trên cột Si 50 g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc. Hợp chất nêu ở đề mục được thu hồi (0,53 g, 69,3 %) là chất rắn

màu trắng.

UPLC-MS: 1,24 phút, 330 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G9

4-flo-N-(5-(trimetylstannyl)pyridin-3-yl)benzenesulfonamit

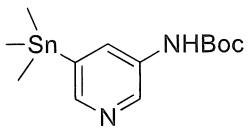


Thêm vào dung dịch của N-(5-bromopyridin-3-yl)-4-fluorobenzenesulfonamit (chất trung gian G6, 158 mg, 0,477 mmol) trong dioxan khô (6 ml), 1,1,1,2,2,2-hexametyldistannane (0,340 ml, 1,637 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (105 mg, 0,091 mmol) được thêm. Dung dịch được gia nhiệt đến 100 °C và được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cuối cùng sản phẩm thô được tinh sạch trên cột Si 10 g của Biotage với gradient của Hexan và EtOAc. Hợp chất nêu ở đề mục được thu hồi (165 mg, hiệu suất 83 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 0,99 phút, 417 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G10

tert-butyl (5-(trimetylstannyl)pyridin-3-yl)carbamat

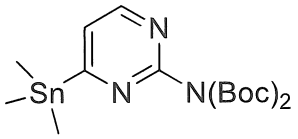


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian G9 sử dụng tert-butyl (5-bromopyridin-3-yl)carbamat (Chất trung gian G7, 600 mg, 2,197 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametyldistannane (0,820 ml, 3,95 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (165 mg, 0,398 mmol, hiệu suất 83 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 0,82 phút, 359 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G11

4-trimetylstannyl-2-amino-(biscarbamat)-pyrimidin

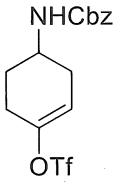


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian G9 sử dụng 4-clo-2-amino(biscarbamat)-pyrimidin (Chất trung gian G8, 400 mg, 1,21 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametyldistannane (0,503 ml, 2,43 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (398 mg, 69,8%) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 1,42 phút, 460 [M+H-Boc]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G12

4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl triflometansulfonat

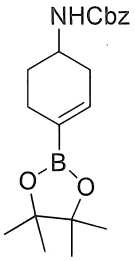


Thêm từ từ vào dung dịch của natri bis(trimetylsilyl)amit 1 M trong THF (22,24 ml, 22,24 mmol) trong THF khô (25 mL), trước đó được làm lạnh đến -78 °C, dung dịch của benzyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat (2,5 g, 10,11 mmol) trong THF khô (25 mL). Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó dung dịch của 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamit (7,58 g, 21,23 mmol) trong THF khô (25 mL) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 10 phút và sau đó được đưa đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (200 mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M (100 mL). Các pha hữu cơ được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng cột Si 50 g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,43 g, 3,77 mmol, hiệu suất 37,3%) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 1,25 phút, 380 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G13

benzyl (4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl) carbamat

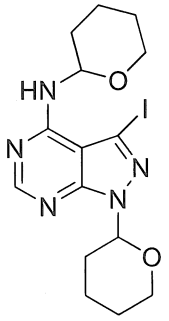



Thêm vào dung dịch của 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl triflometansulfonat (1,4 g, 3,69 mmol) trong DMF khô, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (chất trung gian G12, 0,984 g, 3,88 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,904 g, 1,107 mmol) và kali axetat (1,07 g, 11,07 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy qua đêm ở 80 °C. DMF được loại bỏ và phần còn lại được pha loãng trong etyl axetat (200 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL) sau đó được làm khô trên $Na_2SO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 50 g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,984 g, 15 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 1,28 phút, 358 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G14

3-iot-N,1-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

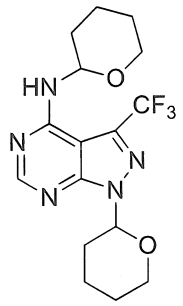



Thêm vào dung dịch của 3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (1 g, 3,83 mmol) trong DMF khô (15 mL), 3,4-dihydro-2H-Pyran (1,103 ml, 11,49 mmol) và 4-metylbenzenesulfonic axit monohydrat (0,208 ml, 0,958 mmol). Dung dịch được khuấy trong 5 ngày ở 90 °C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 25g của Biotage với gradient của heptan và etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, hiệu suất 19,5%).

UPLC-MS:0,68 phút, 430 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G15

N,1-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

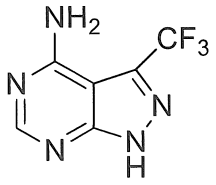


Thêm vào dung dịch của 3-iot-N,1-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G14, 322 mg, 0,75 mmol, hiệu suất 31,6 %) trong DMF khô 6 (mL), đồng(I) iodua(429 mg, 2,250 mmol) và metyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)axetat (0,096 ml, 0,750 mmol) và dung dịch được khuấy trong 18 giờ ở 80 °C. DMF được loại bỏ trong áp suất giảm và sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 25g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (88 mg, hiệu suất 31,6 %).

UPLC-MS: (hỗn hợp của các đồng phân không đối quang) 1,16 và 1,18 phút, 372 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G16

3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

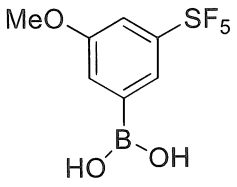


Thêm vào dung dịch của N,1-bis(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (chất trung gian G15, 88 mg, 0,237 mmol) trong EtOH (5 mL), nước (0,5 mL). Sau đó, axit 2,2,2-trifloaxetic (0,3 ml, 0,237 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 93%) là chất rắn màu vàng.

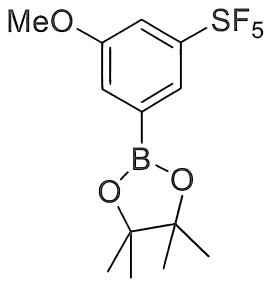
UPLC-MS:0,47 phút, 204 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G17

axit 3-metoxyphenyl lưu huỳnh pentaflorua-5-boronic




Bước 1. 2-(3-metoxy-5-(pentafluoro-l6-sulfanyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (chất trung gian G17,1)




Thêm vào dung dịch của 3-metoxyphenyl lưu huỳnh pentaflorua (0,5 g, 2,135 mmol) trong THF khô (10 mL), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridin (0,115 g, 0,427 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,488 g, 1,922 mmol) và $Ir_2(COD)_2OMe_2$ (0,142 g, 0,214 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy qua đêm ở 80 °C. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 25g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc để tạo ra 2-(3-metoxy-5-(pentafluoro-l6-sulfanyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (chất trung gian G17,1, 621 mg, hiệu suất 81 %) là chất rắn màu vàng

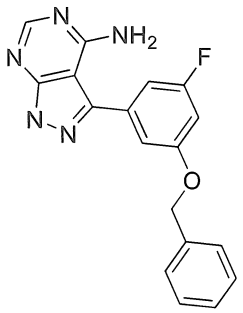
Bước 2

Thêm vào dung dịch của 2-(3-metoxy-5-(pentafluoro-l6-sulfanyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (Chất trung gian G17,1, 621 mg, 1,724 mmol) trong THF (6 ml), 6 N aqueous HCl và dung dịch được khuấy trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); (Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (245 mg, hiệu suất 51,1 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 0,71 phút, 279 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G18

3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

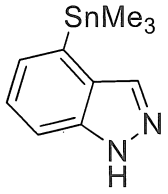


3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (6,10 mmol 1,591 g), axit (3-(benzyloxy)-5-flophenyl)boronic (4,06 mmol 1,0 g), dppf ( 0,610 mmol, 338 mg) kali phosphat khan (10,16 mmol, 2,157 g) được tạo huyền phù trong dioxan và hỗn hợp được đun ở 180 C trong 25 phút trong lò vi sóng sau đó rót vào 100 ml nước. Hỗn hợp được khuấy qua đêm sau đó được lọc trên phễu Buchner, được rửa bằng 30 ml nước. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí, được rửa giải bằng DCM\ MeOH (80/20) trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (450 mg, 1,342 mmol, hiệu suất 33%) là chất rắn màu be.

UPLC-MS: 1,42 phút, 336,15 [M+H]+, phương pháp 10

Chất trung gian G19

4-(trimetylstannyl)-1H-indazol

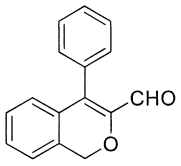


Thêm vào dung dịch của 4-iot-1H-indazol (500 mg, 2,049 mmol) trong 1,4-Dioxan (500 ml) 1,1,1,2,2,2-hexametyldistannane (1,0 g, 3,07 mmol), và $Pd(Ph_3P)_4$ (237 mg, 0,250 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 18 giờ. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 60g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (576 mg, 66 %).

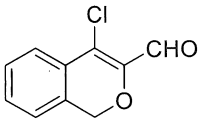
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,82 - 13,13 (bs, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 0,11 - 0,58 (m, 9 H).

Chất trung gian G20

4-phenyl-1H-isocromen-3-carbaldehyt




Bước1. 4-clo-1H-isocromene-3-carbaldehyt (Chất trung gian G20.1)




Thêm vào isochroman-4-on có sẵn trên thị trường (900 mg, 6,07 mmol) trong DCM (18 ml), DMF (0,706 ml) và $POCl_3$ (1,699 ml, 18,23 mmol) theo thứ tự trong nitơ ở RT. Hỗn hợp được hồi lưu trong 6 giờ và được giữ ở RT qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (15 ml), được rửa bằng nước và muối NaCl, sau đó được làm khô trên $Na_2SO_4$ được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra 4-clo-1H-isocromene-3-carbaldehyt (Chất trung gian G20,1, 716 mg, hiệu suất 60,6 %)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 10,02 (s, 1 H), 7,61 - 7,81 (m, 1 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 7,20 - 7,40 (m, 1 H), 5,21 (s, 2 H). UPLC-MS: 0,94 phút, 195 [M+H]+, phương pháp 9

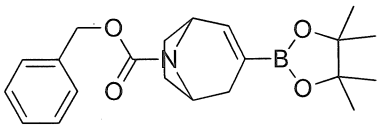
Bước 2

X-phos Pd G2 (116 mg, 0,147 mmol) và axit phenylboronic (538 mg, 4,41 mmol) được hàn kín trong bình kín trang bị với viên khuấy từ và oxy được loại bỏ bằng chu trình Ar/chân không. Dung dịch tách khí của 4-clo-1H-isocromen-3-carbaldehyt (chất trung gian G20.1, 716 mg, 3,68 mmol) trong THF (8 ml ) được thêm vào sau đó là dung dịch tách khí của $K_3PO_4$ $H_2O$ (1,795 ml, 7,36 mmol) trong nước (8 ml ) và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tách thành các phần giữa HCl 1M (15 ml) và cùng lượng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô trên $Na_2SO_4$, được cho bay hơi trong chân không và được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột C18 SNAP 120g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (821 mg, hiệu suất 94 %).

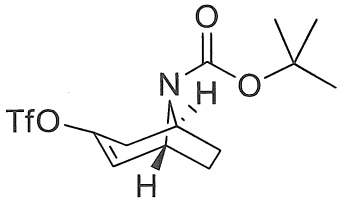
UPLC-MS: 1,12 phút, 237 [M+H]+, phương pháp 9.

Chất trung gian G21

benzyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat



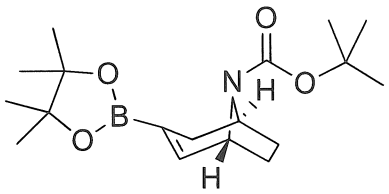
Bước a. (1R,5S)-tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (Chất trung gian G21.1)



Thêm từ từ vào dung dịch của natri bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF (12,43 ml, 12,43 mmol) trong THF khô (10 ml), trước đó được làm lạnh đến -78 °C, dung dịch của (1R,5S)-tert-butyl 3-oxo-8-azabixyclo[3,2,1]octane-8-carboxylat (2 g, 8,88 mmol) trong THF khô (10 ml) và dung dịch thu được được khuấy 1 giờ ở -78 C. Sau đó, dung dịch của 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamit (3,49 g, 9,77 mmol) trong THF khô (10 ml) và phản ứng được khuấy 30 phút ở -78 C và 1 h ở nhiệt độ phòng. Etyl axetat được thêm vào (100 mL) và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1M. Pha hữu cơ được thu, được làm khô, lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng cột Si 50 g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc tạo ra (1R,5S)-tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (2,93 g, 8,20 mmol, hiệu suất 92 %) là chất rắn vô định hình màu trắng.

UPLC-MS: 1,30 phút, 258 [M+H-Boc]+, phương pháp 9

Bước b. (1R,5S)-tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (Chất trung gian G21.2)



Thêm vào dung dịch của (1R,5S)-tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (Chất trung gian G21.1, 2,93 g, 8,20 mmol) trong DMF khô (29 ml), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,290 g, 9,02 mmol), kali axetat (2,414 g, 24,60 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2,009 g, 2,460 mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến $80^0C$ qua đêm. Dung môi được loại bỏ và hợp chất đích được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh gel silic đioxit (Snap 50 g heptane:etyl axetat tỷ lệ từ 100:0 đến 7:3) tạo ra (1R,5S)-tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (Chất trung gian G21.2, 1,93 g, 5,76 mmol, hiệu suất 70,2 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 1,34 phút, 280 [M+H-tBu]+, phương pháp 9

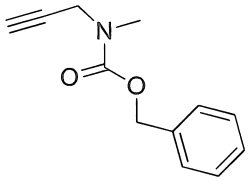
Bước c.

Thêm vào dung dịch của tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (chất trung gian G21.2, 1,93 g, 5,76 mmol) trong dioxan khô (20 ml), 4 M hydrogen clorua 1,4 Dioxan (5,76 ml, 23,03 mmol) và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM khô (20,00 ml), N-(benzyloxycacbonyloxy)sucxinimit (1,964 ml, 6,91 mmol) và trietylamin (3,14 ml, 23,03 mmol) được thêm vào và huyền phụ được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 25g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (810 mg, 2,194 mmol, hiệu suất 38,1 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 1,30 phút, 258 [M+H-Boc]+, phương pháp 9

Chất trung gian G22

benzyl metyl(prop-2-yn-1-yl)carbamat

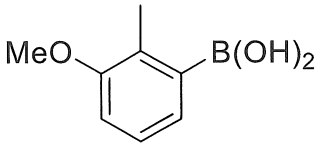


Thêm vào dung dịch của N-metylprop-2-yn-1-amin (3,05 ml, 36,2 mmol) trong THF (50 ml) và dung dịch nước muối $NaHCO_3$ (50,0 ml), N-(benzyloxycacbonyloxy)sucxinimit (11,31 ml, 39,8 mmol) và phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, các lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ được tập hợp, được làm khô, được lọc và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng cột Si 10 g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 g, 24,60 mmol, hiệu suất 68,0%) là dầu không màu.

UPLC-MS: 0,95 phút, 204 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G23

Axit 5-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)boronic

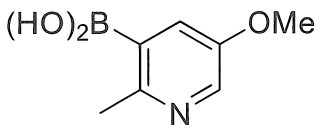


Thêm vào dung dịch 3-brom-5-metoxy-4-metylpyridin (0,5 g, 2,475 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) khô (0,691 g, 2,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,606 g, 0,742 mmol) và kali axetat (0,729 g, 7,42 mmol) và dung dịch được gia nhiệt đến 80 °C. Phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong THF (5,00 ml) và dung dịch nước hydro clorua 12 N (4,12 ml, 49,5 mmol) được thêm vào và được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh C-18 (rửa giải: (($H_2O$/ACN)) 95:5 +0,1% HCOOH}:{(ACN/$H_2O$) 95:5 + HCOOH 0,1 %} tỷ lệ từ 95:5 đến 0:100 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (350 mg, 2,096 mmol, 85%)

UPLC-MS: 0,14 phút, 168 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G24

Axit (5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)boronic

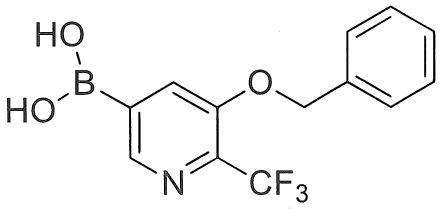


Thêm vào dung dịch 3-brom-5-metoxy-2-metylpyridin (500 mg, 2,475 mmol) trong 1,4-Dioxan (5 ml), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) khô (691 mg, 2,72 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (606 mg, 0,742 mmol) và kali axetat (729 mg, 7,42 mmol) và dung dịch được gia nhiệt đến 80 °C. Phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong THF (5,00 ml) và dung dịch nước hydro clorua 12 N (4,12 ml, 49,5 mmol) được thêm vào và được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh C-18 (rửa giải: (($H_2O$/ACN)) 95:5 +0,1% HCOOH}:{(ACN/$H_2O$) 95:5 + HCOOH 0,1 %} từ 95:5 đến 0:100 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, 2,096 mmol, hiệu suất 85%) là chất rắn màu trắng.

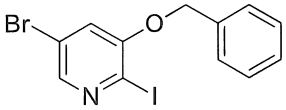
UPLC-MS: 0,13 phút, 168 [M+H]+, phương pháp 9

Chất trung gian G25

Axit (5-(benzyloxy)-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic



Bước a. 3-(benzyloxy)-5-brom-2-iodopyridin (Chất trung gian G25,1)

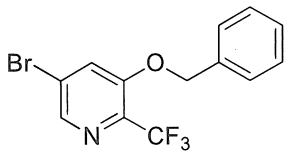


Thêm vào dung dịch của 5-brom-2-iodopyridin-3-ol (0,700 g, 2,334 mmol, được chuẩn bị theo *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, *2*, 6784) trong THF khô (10 ml), trước đó được làm lạnh đến 0 °C, benzyl alcohol (0,728 ml, 7,00 mmol), triphenylphosphin ($PPh_3$) (2,095 ml, 7,00 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (1,287 ml, 6,54 mmol). Phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng cột Si 50 g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc 3-(benzyloxy)-5-brom-2-iodopyridin (Chất trung gian G25.1, 835

mg, 2,141 mmol, hiệu suất 92%) là bọt màu trắng.

UPLC-MS: phút, [M+H]+, phương pháp 9

Bước b. 3-(benzyloxy)-5-brom-2-(triflometyl)pyridin (Chất trung gian G25,2)




Thêm vào dung dịch của 3-(benzyloxy)-5-brom-2-iodopyridin (Chất trung gian G25.1, 800 mg, 2,051 mmol) trong DMF khô (10 ml), đồng(I) iodua(2344 mg, 12,31 mmol) và metyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)axetat (0,522 ml, 4,10 mmol) và huyền phù được khuấy qua đêm ở 80 °C. Sau đó, chất rắn được lọc ra qua tấm celite và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm được tinh sạch bằng cột Si 25g của Biotage với gradient của heptan và EtOAc tạo ra 3-(benzyloxy)-5-brom-2-(triflometyl)pyridin (Chất trung gian G25,2, 320 mg, 0,964 mmol, hiệu suất 47,0 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 1,30 phút, 330 [M+H]+, phương pháp 9

Bước c.

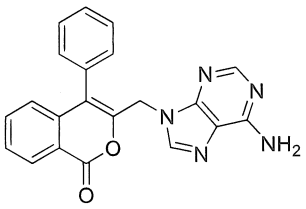
Thêm vào dung dịch của 3-(benzyloxy)-5-brom-2-(triflometyl)pyridin (Chất trung gian G25.2, 521 mg, 1,569 mmol) trong 1,4 Dioxan (10 ml), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) khô (438 mg, 1,726 mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]diclopaladi(II) (344 mg, 0,471 mmol) và kali axetat (462 mg, 4,71 mmol) được thêm vào và huyền phù được khuấy ở 90 °C qua đêm. Sau đó, HCl 4 N được thêm vào (10 mL) và dung dịch được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh C18 Snap 30 g, rửa giải bằng (($H_2O$/ACN)) 95:5 +0,1% HCOOH}:{(ACN/$H_2O$) 95:5 + HCOOH 0,1 %} từ 95:5 đến 0:100 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (400 mg, 1,347 mmol, hiệu suất 86 %) là chất rắn màu trắng.

UPLC-MS: 0,97 phút, 298 [M+H]+, phương pháp 9.

Điều chế các hợp chất

Ví dụ 1

3-((6-Amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

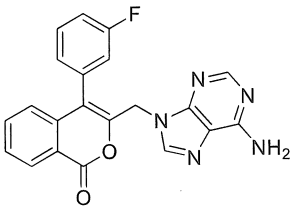


3-(Bromometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian C1, 35 mg, 0,111 mmol), 9H-purin-6-amin (30,0 mg, 0,222 mmol) và $K_2CO_3$ (30,7 mg, 0,222 mmol) có sẵn trên thị trường được hòa tan trong DMF (1 ml) và được khuấy 5 phút ở RT và sau đó 10 phút ở 50°C. dung dịch nước HCl 2M (0,5 ml) sau đó được thêm vào và hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 mg, 46,3 %) là chất rắn không màu.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,16 - 8,27 (m, 1 H), 8,09 (s, 2 H), 7,74 - 7,86 (m, 1 H), 7,47 - 7,70 (m, 6 H), 7,14 - 7,30 (m, 2 H), 6,94 - 7,06 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H). UPLC-MS: 2,01 phút, 370,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 2

3-((6-Amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

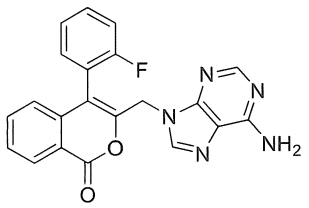


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(bromometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C4, 50 mg, 0,150 mmol), 9H-purin-6-amin (40,6 mg, 0,300 mmol) và $K_2CO_3$ (41,5 mg, 0,300 mmol) có sẵn trên thị trường để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36,4 mg, 62,6 %) là chất rắn không màu.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,14 - 8,22 (m, 1 H) 8,07 (d, *J*=9,70 Hz, 2 H) 7,74 - 7,84 (m, 1 H) 7,51 - 7,70 (m, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,11 (bs, 2 H) 6,89 - 7,04 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H). UPLC-MS: 2,09 phút, 388,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 3

3-((6-Amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

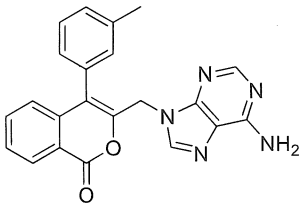


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(bromometyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C2, 60 mg, 0,180 mmol), 9H-purin-6-amin (48,7 mg, 0,360 mmol) và $K_2CO_3$ (49,8 mg, 0,360 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 64,5 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,15-8,24 (m, 1H), 7,97-8,08 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 1H), 7,51-7,72 (m, 3H), 7,34-7,47 (m, 2H), 6,86-7,28 (m, 3H), 4,34 (s, 2H). UPLC-MS: 1,92 phút, 384,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 4

3-((6-Amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

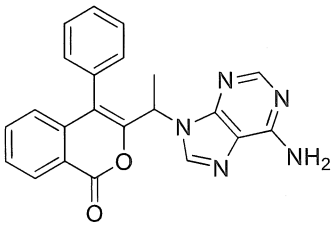


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(bromometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian C3, 64 mg, 0,190 mmol), 9H-purin-6-amin (52,5 mg, 0,39 mmol) và $K_2CO_3$ (53,7 mg, 0,39 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 47%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,17 - 8,27 (m, 1 H), 8,00 - 8,14 (m, 2 H), 7,75 - 7,86 (m, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 3 H), 7,11 - 7,25 (s, 2 H), 6,96 - 7,09 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H). UPLC-MS: 2,37 phút, 384,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 5

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

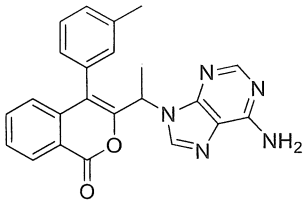


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 70 mg, 0,213 mmol), 9H-purin-6-amin (57,5 mg, 0,425 mmol) và $K_2CO_3$ (58,8 mg, 0,425 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31 mg, 38 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,40 (s, 1 H), 8,14 - 8,27 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,37 - 7,85 (m, 7 H), 7,17 - 7,24 (bs, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 5,33 - 5,49 (m, 1 H), 4,03 - 4,20 (m, 1 H), 1,75 - 1,91 (d, 3 H). UPLC-MS: 2,35 phút, 384,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 6

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

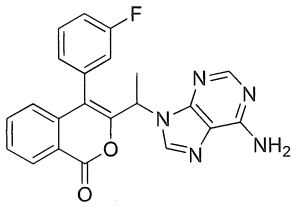


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(1-brometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C5, 80 mg, 0,23 mmol), 9H-purin-6-amin (63 mg, 0,46 mmol) và $K_2CO_3$ (64,4 mg, 0,46 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, 54 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,27 - 8,38 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H), 8,00 - 8,09 (m, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,57 - 7,67 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 7,11 - 7,26 (m, 4 H), 6,88 - 7,01 (m, 1 H), 5,35 - 5,52 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,71 - 1,92 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,32 phút, 398 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 7

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

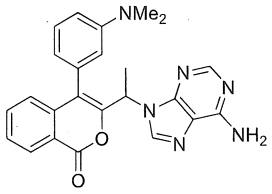


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(1-brometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C6, 70 mg, 0,202 mmol), 9H-purin-6-amin (54,5 mg, 0,403 mmol) và $K_2CO_3$ (55,7 mg, 0,403 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 37,1 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,20-8,10 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 1,85-.1,82 (m, 3H). UPLC-MS: 2,89 phút, 402 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 8

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on

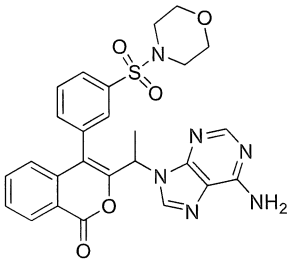


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(1-brometyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C8, 86 mg, 0,231 mmol), 9H-purin-6-amin (46,8 mg, 0,347 mmol) và $K_2CO_3$ (47,9 mg, 0,347 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 37 %). Hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%). Sản phẩm thu được được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 12 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 8,12 - 8,24 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,73 - 7,84 (m, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 1 H), 7,27 - 7,42 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (bs, 2 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 6,87 - 6,91 (m, 1 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 6,62 - 6,71 (m, 1 H), 5,42 - 5,62 (m, 1 H), 2,86 và 2,98 (2 s, 6 H, 3 H mỗi lần), 1,75 - 1,90 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,68 phút, 427 [M+H]+, phương pháp 1.

Ví dụ 9

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on



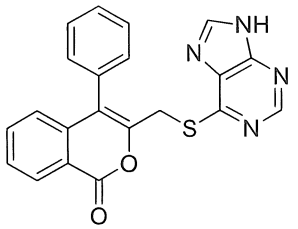
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(1-brometyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C9, 68 mg, 0,142 mmol), 9H-purin-6-amin (57,6 mg, 0,426 mmol) và $K_2CO_3$ (29,5 mg, 0,213 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 37,1 %).

Hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) Sản phẩm thu được được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (phương pháp 2) để tạo ra hợp chất tinh sạch về mặt hóa học (10 mg, 13 %) và mẻ sản phẩm với độ tinh sạch thấp hơn (9 mg, 12 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,45-8,35 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 8,05-7,65 (m, 6H), 7,45 (br s, 2H), 6,90 (t, 1H), 5,30-5,45 (m, 1H), 3,60-2,6 (m, 8H), 1,80-1,55 (m, 1H). UPLC-MS: 3,59 phút, 533 [M+H]+, phương pháp 1

Ví dụ 10

3-((9H-Purin-6-ylthio)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



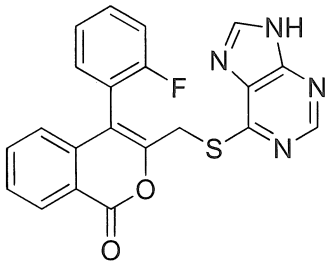
3-(Bromometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C1, 35 mg, 0,111 mmol), 9H-purine-6-thiol hydrat (18,9 mg, 0,111 mmol) và $K_2CO_3$ (15,35 mg, 0,111 mmol) được hòa tan trong DMF (1 ml) và được khuấy ở RT trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước (10 ml) và dung dịch nước HCl 0,1N (1 ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và các pha hữu thu được được làm khô

trên $Na_2SO_4$, được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng HPLC điều chế (phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 56 %).

$^1$H NMR (400 MHz, *DMSO*-$d_6$) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 8,33 - 8,44 (m, 1 H), 8,19 - 8,30 (m, 1 H), 7,73 - 7,85 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 3 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 6,91 - 7,05 (m, 1 H), 4,46 (s, 2 H). UPLC-MS: 2,80 phút, 387,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 11

3-((9H-Purin-6-ylthio)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

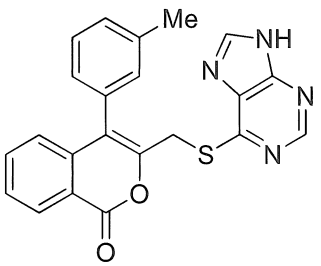



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 10, 3-(bromometyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C2, 37 mg, 0,111 mmol), 9H-purine-6-thiol hydrat (18,90 mg, 0,111 mmol) và $K_2CO_3$ (15,35 mg, 0,111 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, 73,5 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,41 (m, 2 H) 8,19 - 8,24 (m, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 2 H) 7,25 - 7,51 (m, 3 H) 6,81 - 7,02 (m, 1 H) 4,27 - 4,66 (s, 2 H). UPLC-MS: 2,68 phút, 405,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 12

3-((9H-Purin-6-ylthio)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on



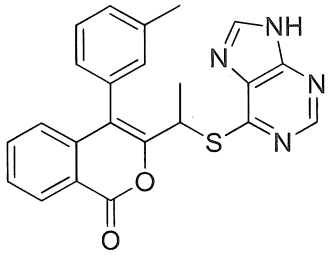

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 10, 3-(bromometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C3, 64 mg, 0,194 mmol), 9H-purine-6-thiol hydrat (33 mg, 0,194 mmol) và $K_2CO_3$ (27 mg, 0,111 mmol) để tạo

ra hợp chất nêu ở đề mục (64 mg, 82 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,01-13,77 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15-8,22 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 4,11-4,56 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). UPLC-MS: 3,15 phút, 401,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 13

3-(1-(9H-Purin-6-ylthio)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

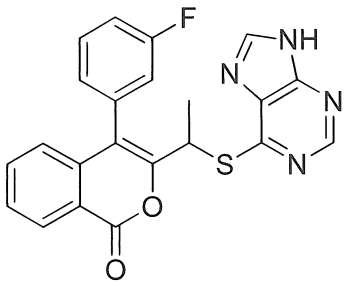



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 10, 3-(1-brometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C5, 67 mg, 0,195 mmol), 9H-purine-6-thiol hydrat (33,2 mg, 0,195 mmol)) và $K_2CO_3$ (27 mg, 0,111 mmol) để tạo ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 87 %)

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13,5 (bs, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 8,26-8,21 9m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 7,10-6,95 (m, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 2,45 (s, 1,5 H), 2,20 (2, 1,5 H), 1,72-1,67 (m, 3H). UPLC-MS: 3,32 phút, 415,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 14

3-(1-(9H-Purin-6-ylthio)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 10, 3-(1-brometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C6, 70 mg, 0,202 mmol), 9H-purine-6-thiol hydrat (34,3 mg, 0,202 mmol) và $K_2CO_3$ (27,9 mg, 0,202

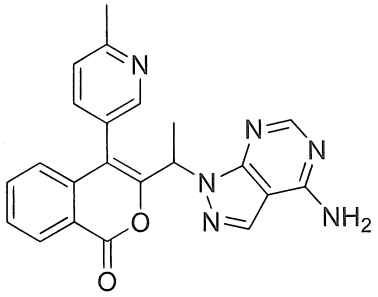
mmol).

Hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (53 mg, 63 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,24 - 13,73 (bs, 1 H), 8,34 - 8,46 (m, 2 H), 8,25 (d, 1 H), 7,72 - 7,86 (m, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 7,33 (d, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 5,33 (m, 1 H), 1,72 (t, , 3 H). UPLC-MS: 3,04 phút, 419,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 15

3-(1-(4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on

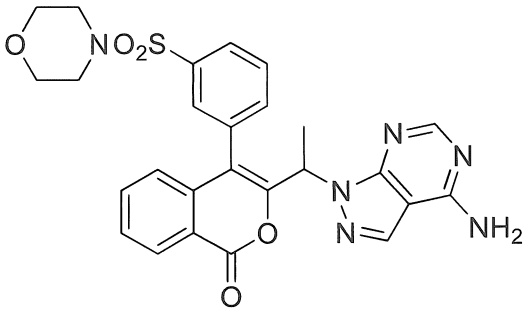


3-(1-brometyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (chất trung gian C10, 120 mg, 0,282 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (76 mg, 0,565 mmol), và $K_2CO_3$ (117 mg, 0,847 mmol) được khuấy trong DMF (1,5 ml) ở 50 - °C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước HCl 1M (2 ml) và được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (16,7 mg, 15 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,49 (br s, 0,5 H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,12 (br s, 0,5 H), 8,09 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,80-7,62 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1,5H), 7,25-7,23 (m, 0,5 H) 6,90-6,88 (d, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), , 1,81 (t, 3H). UPLC-MS: 1,04 phút, 399,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 16

3-(1-(4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

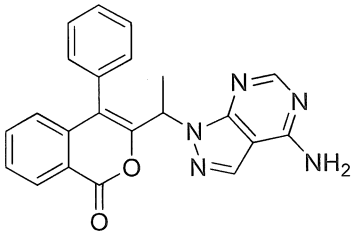


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 15, 3-(1-brometyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C9, 90 mg, 0,188 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (50,8 mg, 0,376 mmol) và $K_2CO_3$ (52 mg, 0,376 mmol) trong DMF (1 ml) ở 80 °C trong 2 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (54 mg, 54%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,20-8,16 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 0,5 H), 7,89 (s, 0,5 H), 7,82-7,69 (m, 4 H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,81-6,7 (m, 1H), 5,70-5,60 (q, 0,5 H), 5,50-5,40 (q, 0,5H), 3,64-3,46 (m, 4H), 3,04-2,74 (m, 4H), 1,80 (d, 0,5 H), 1,71 (d, 0,5 H). UPLC-MS: 1,98 phút, 533,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 17

3-(1-(4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

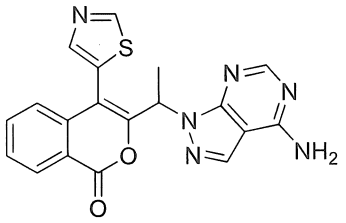


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 15, 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 70 mg, 0,213 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (40,2 mg, 0,298 mmol) và $K_2CO_3$ (41,1 mg, 0,298 mmol) trong DMF (1 ml) ở 80°C trong 4 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 34%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,22 (d, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 3 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 1,79 (d, 3 H). UPLC-MS: 4,77 phút, 384,2 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 18

3-(1-(4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on

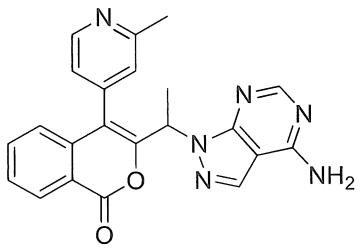


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 15, 3-(1-brometyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C12, 56 mg, 0,17 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (45 mg, 0,33 mmol) và $K_2CO_3$ (46 mg, 0,33 mmol) trong DMF (1 ml) ở 80°C trong 3 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 54%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,30 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,83 (s, 2 H), 7,63 - 7,69 (m, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 1,81 (d, 3 H). UPLC-MS: 3,09 phút, 391,2 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 19

3-(1-(4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on

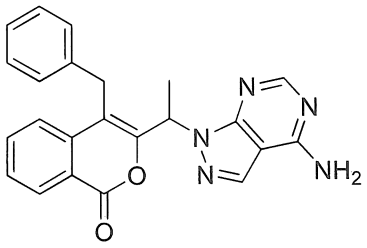


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 15, 3-(1-brometyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C14, 98 mg, 0,285 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (57,7 mg, 0,43 mmol) và $K_2CO_3$ (59 mg, 0,42 mmol) trong DMF (2 ml) ở 50 °C trong 6 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,4 mg, 3%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,57 (d, 0,5 H), 8,38 (d, 0,5H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,11 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 8,01 (d, 1H), 7,80-7,62 (m, 4H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1,5H), 6,68 (br s, 0,5H), 5,70-5,60 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H) 1,81-1,75 (m, 3 H), 1,18 (t, 3H). UPLC-MS: 3,02 phút, 399,3 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 20

3-(1-(4-Amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on

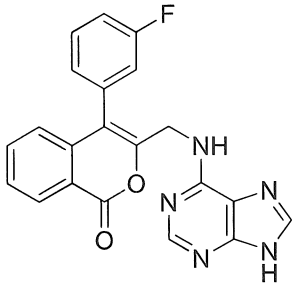


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 15, 4-benzyl-3-(1-brometyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C13, 22 mg, 0,064 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (12,99 mg, 0,096 mmol), và $K_2CO_3$ (13,29 mg, 0,096 mmol) trong DMF (1 ml) ở 55°C trong 2 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 35%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,15 - 8,23 (m, 1 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 7,70 - 8,22 (m, 4 H), 6,97 - 7,24 (m, 6 H), 6,20 - 6,31 (m, 1 H), 4,18 - 4,44 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,55 phút, 398,1 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 21

3-((9H-Purin-6-ylamino)metyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on



Tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (93 mg, 0,195 mmol) và 50% phân tán trong dầu khoáng NaH (9,4 mg, 0,195 mmol) được hòa tan trong DMF (0,2 ml) ở 0°C. Dung dịch của 3-(bromometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung

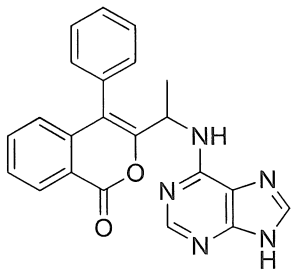
gian C4, 50 mg, 0,150 mmol) trong DMF (0,6 mL) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 5 phút và ở RT trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và được rửa bằng nước HCl 0,2M, nước muối NaCl được làm khô trên $Na_2SO_4$ và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô là dầu màu vàng.

Sản phẩm thô được cho phản ứng với TFA (1,5 ml) trong DCM (2 ml) trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Chất này được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 34,4 %) là chất rắn không màu.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,08-8,23 (m, 4 H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 3H), 6,97 (d, 1 H), 3,35-3,43 (m, 2H). UPLC-MS: 2,25 phút, 388,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 22

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (139 mg, 0,292 mmol), 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 80 mg, 0,243 mmol) và 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (16,3 mg, 0,340 mmol) trong DMF để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 17,2 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,08 (s, 1 H), 8,10 (m, 3 H), 7,85 - 7,95 (m, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,46 - 7,64 (m, 5 H), 7,30 - 7,43 (m, 1 H), 6,85 - 6,99 (m, 1 H), 4,78 - 5,22 (m, 1 H), 1,51 (d, 3 H). UPLC-MS: 2,52 phút, 384,5 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 22a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 22b (đồng phân đối ảnh 2): đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

Raxemat 3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (ví dụ 22, 0,145 g, 0,378 mmol) được hòa tan trong Etanol/metanol 1/1 (34 mL) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế hợp chất bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 µ; Pha động: n-hexan/(2-Propanol+0,1% isopropylamin) 75/25 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 19 ml/phút; DAD dò: 220 nm; Nạp: 19 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi để tạo ra hợp chất 22a (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 0,052 g, 0,135 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A1): Rt = 6,0 phút, ee > 99%;

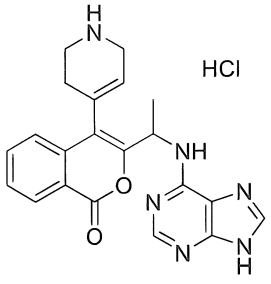
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,92 (br. s., 1 H), 8,06 - 8,27 (m, 3 H), 7,86 - 7,94 (m, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,48 - 7,64 (m, 5 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,06 (br. s., 1 H), 1,53 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,85 phút, 384,2 [M+H]+, phương pháp 13.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi để tạo ra hợp chất 22b (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,032 g, 0,083 mmol), HPLC bất đối xứng (Phương pháp A1): Rt = 13,0 phút, ee > 99%;

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,78 (br. s., 1 H), 8,09 - 8,24 (m, 3 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 5 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,06 (br. s., 1 H), 1,53 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,83 phút, 384,2 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 23

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ tert-

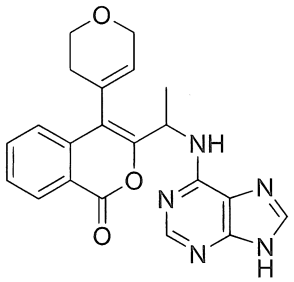
butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (71 mg, 0,149 mmol) và tert-butyl 4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (chất trung gian C11, 54 mg, 0,124 mmol) và 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (18 mg, 0,34 mmol) trong DMF.

Chất này được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm yêu cầu được thu lại, dung dịch nước HCl 1M (5 ml) được thêm vào và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 45 %) là chất rắn không màu.

1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,3-9,0 (m, 2 H), 8,5-8,3 (m, 1 H), 8,20-8,14 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,7-760 (m, 2 H), 6,05-5,92 (m, 1H), 5,60-5,40 (m, 1 H), 3,79-3,25 (m, 6 H), 1,61-1,59 (m, 3 H). UPLC-MS: 2,29 phút, 389,5 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 24

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-isocromen-1-on



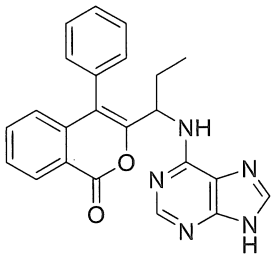

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (214 mg, 0,449 mmol) và 3-(1-brometyl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C19, 94 mg, 0,280 mmol) và 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (18 mg, 0,34 mmol) trong DMF. Chất này được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm yêu cầu được thu lại, dung dịch nước HCl 1M (5 ml) được thêm vào và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,3 mg, 5,8 %) là chất rắn không màu.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,94 (s, 0,8 H), 12,08 (s, 0,2 H), 8,20-8,12 (m, 3 H), 7,89-7,84 (m, 2 H), 7,63-7,45 (m, 3 H), 5,98-5,94 (m, 1 H), 5,75-5,50

(m, 1 H). 4,30-4,21 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 2 H), 2,23-2,26 (m, 2 H), 1,59-1,55 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,29 phút, 390 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 25

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)propyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



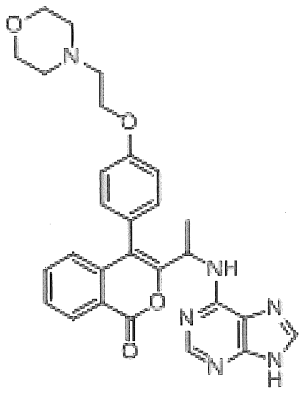
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (167 mg, 0,350 mmol), 3-(1-brompropyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C20, 100 mg, 0,291 mmol) và 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (21 mg, 0,870 mmol) trong DMF ở 55°C.

Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột xếp chồng hai cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) và further được tinh sạch bằng HPLC điều chế (phương pháp 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8 mg, 2,4 %) là chất rắn không màu.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,64 - 13,09 (bs, 1 H), 8,05 - 8,26 (m, 3 H), 7,70 - 7,88 (m, 2 H), 7,46 - 7,63 (m, 5 H), 7,36 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 4,66 - 5,08 (m, 1 H), 1,83 - 2,03 (m, 2 H), 0,84 (t, 3 H). UPLC-MS: 5,04 phút, 398,5 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 26

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on format

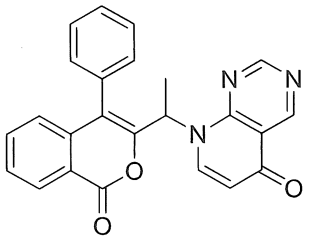


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (140 mg, 0,29 mmol), 3-(1-brometyl)-4-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (chất trung gian C15, 100 mg, 0,185 mmol) và 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (27 mg, 0,550 mmol) trong DMF ở 65°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16,9 mg, 16,3 %) là chất rắn không màu.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,77 - 13,04 (bs, 1 H), 8,15 (m, 4 H), 7,82 - 7,92 (m, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 6,80 - 7,02 (m, 1 H), 4,80 - 5,28 (m, 1 H), 4,17 (m, 2 H), 3,51 - 3,76 (m, 4 H), 2,75 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 4 H), 1,50 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,94 phút, 513,1 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 27

4-Amino-8-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one



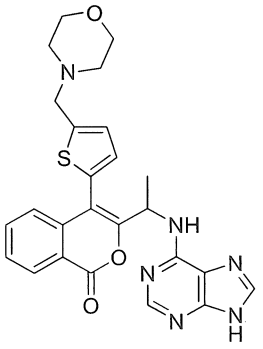
3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 50 mg, 0,15 mmol), 4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one (37 mg, 0,23 mmol), kali cacbonat (31,5 mg, 0,23 mmol) được cho phản ứng trong DMF (0,5 ml) ở 80°C. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic

0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (32 mg, 51 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,48 - 9,56 (m, 1 H), 8,16 - 8,27 (m, 1 H), 8,06 - 8,13 (m, 2 H), 7,98 - 8,04 (m, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 3 H), 7,07 - 7,16 (m, 1 H), 6,85 - 6,94 (m, 1 H), 6,13 - 6,20 (m, 2 H), 1,51 - 1,81 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,7 phút, 411,1 [M+H]+, phương pháp 5.

Ví dụ 28

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on



tert-Butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (102 mg, 0,213 mmol) được thêm vào dung dịch của 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (5,12 mg, 0,213 mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5 ml) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 30 phút.

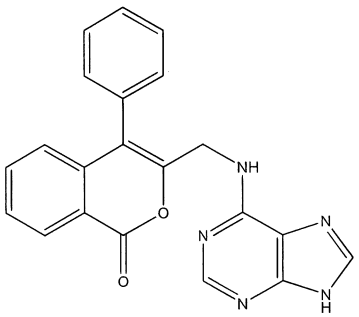
3-(1-brometyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (chất trung gian C16, 100 mg, 0,194 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (0,5 ml, 0,194 mmol) và được cho phản ứng với 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (5,1 mg, 0,213 mmol) ở RT trong 15 phút. Dung dịch thu được được thêm vào hỗn hợp đã được chuẩn bị trước và để có khuấy ở 60°C trong 1 giờ, ở RT trong 3 giờ và sau đó ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước muối và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu thu được làm khô và cô đặc. Vật liệu thô thu được được tinh sạch trong sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 60g của Biotage. Các phần tập hợp được được thêm dung dịch nước HCl 37% (1 ml) và được cô đặc. Vật liệu thu được được tinh sạch thêm trong sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage. Vật liệu thu được cuối cùng được tinh sạch trên silic đioxit với gradient của DCM và 2-propanol, được biến đổi với TEA 0,5%, để tạo ra hợp chất nêu ở đề

mục (9 mg, 9,5 %).

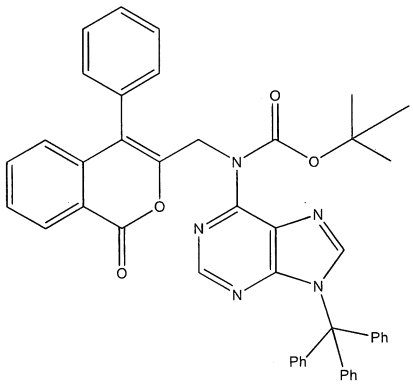
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,64 - 13,05 (bs, 1 H), 8,36 - 8,44 (m, 1 H), 8,11 - 8,19 (m, 1 H), 8,01 - 8,10 (m, 2 H), 7,86 - 7,99 (m, 1 H), 7,74 - 7,83 (m, 1 H), 7,47 - 7,63 (m, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 6,98 - 7,11 (m, 2 H), 5,11 - 5,34 (m, 1 H), 3,35 - 3,79 (m, 6 H), 2,33 - 2,42 (m, 4 H), 1,41 - 1,57 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,43 phút, 489,1 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 29

3-((9H-Purin-6-ylamino)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on




Bước 1. tert-Butyl (1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl(9-trityl-9H-purin-6-yl)carbamat




tert-Butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (63,6 mg, 0,133 mmol) trong DMF (0,1 ml) được thêm vào huyền phù của 50% dịch phân tán trong dầu khoáng NaH (5,33 mg, 0,133 mmol) trong DMF (0,1 ml) ở 0 °C. 3-(bromometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C1, 35 mg, 0,111 mmol) trong DMF (0,2 ml) được thêm vào và hỗn hợp thu được cho làm ấm đến RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu thu được được làm khô và được cô đặc trong áp suất giảm và sản phẩm thô thu được (80 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế và tạo đặc tính thêm.

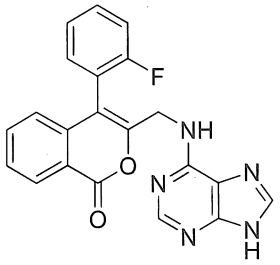
Bước 2

tert-Butyl (1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl(9-trityl-9H-purin-6-yl)carbamat (80 mg, 0,112 mmol) được hòa tan trong DCM (0,7 ml) và TFA (1 mL) ở RT trong 45 phuts. Dung môi sau đó được loại bỏ và sản phẩm thô sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế (phương pháp 1) thành sản phẩm nêu ở đề mục (17 mg, 40,9 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,51-13,14 (bs, 1 H), 8,15-8,25 (m, 1 H), 8,04-8,13 (m, 2 H), 7,92-8,04 (bs, 1 H), 7,68-7,77 (m, 1 H), 7,54-7,61 (m, 1 H), 7,38-7,54 (m, 5 H), 6,91-7,00 (m, 1 H), 4,54 (s, 2 H). UPLC-MS: 2,17 phút, 370,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 30

3-((9H-Purin-6-ylamino)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

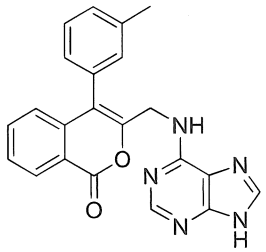



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 29, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (60 mg, 0,180 mmol), 3-(bromometyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C2, 99 mg, 0,207 mmol) để tạo ra 35 mg, 50 %.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,78-12,99 (bs, 1 H), 7,93-8,23 (m, 4 H), 7,68-7,84 (m, 1 H), 7,27-7,63 (m, 5 H), 6,88-7,00 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H). UPLC-MS: 2,08 phút, 388,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 31

3-((9H-Purin-6-ylamino)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

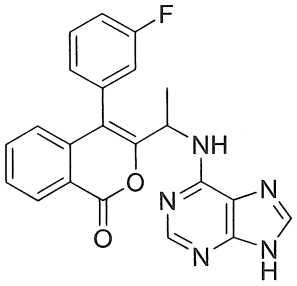


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 29, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (102 mg, 0,214 mmol), 3-(bromometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C3, 64 mg, 0,194 mmol) để tạo ra 33 mg, 39%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,91 (bs, 1 H) 7,91 - 8,27 (m, 4 H) 7,74 (t, 1 H) 7,57 (t, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 1 H) 7,13 - 7,30 (m, 3 H) 6,97 (d, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 2,36 (s, 3 H). UPLC-MS: 2,51 phút, 384,3 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 32

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on

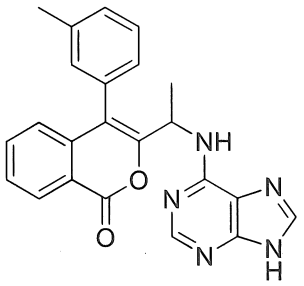


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 29, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (132 mg, 0,276 mmol), 3-(1-brometyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C6, 87 mg, 0,251 mmol) để tạo ra 23 mg, 28 %.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,82 - 13,02 (bs, 1 H), 8,02 - 8,27 (m, 3 H), 7,86 - 8,01 (m, 1 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 2 H), 7,15 - 7,45 (m, 3 H), 6,88 - 7,00 (m, 1 H), 4,89 - 5,18 (m, 1 H), 1,56 (m, 3 H). UPLC-MS: 2,59 phút, 402,4 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 33

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on

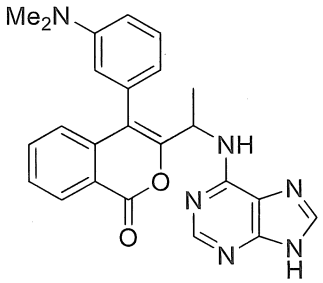


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 29, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (138 mg, 0,28 mmol), 3-(1-brometyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C5, 90 mg, 0,26 mmol) để tạo ra 36 mg, 35 %.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,79 - 13,01 (m, 1 H), 8,05 - 8,31 (m, 3 H), 7,81 - 7,98 (m, 1 H), 7,68 - 7,80 (m, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 1 H), 7,25 - 7,48 (m, 3 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 6,88 - 7,00 (m, 1 H), 4,95 - 5,21 (m, 1 H), 2,35 (m, 3 H), 1,44 - 1,58 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,49 phút, 398,1 [M+H]+, phương pháp 2.

Ví dụ 34

3-(1-(9H-Purin-6-ylamino)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on

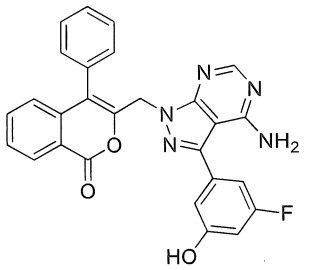


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 28, từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (127 mg, 0,26 mmol), 3-(1-brometyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C8, 90 mg, 0,242 mmol) để tạo ra 6 mg, 6%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,61 - 13,18 (bs, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,13 (m, 3 H), 7,75 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 1 H), 6,97 - 7,10 (m, 1 H), 6,72 - 6,88 (m, 2 H), 6,57 - 6,71 (m, 1 H), 4,91 - 5,28 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 1,43 - 1,58 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,75 phút, 427 [M+H]+, phương pháp 1.

Ví dụ 35

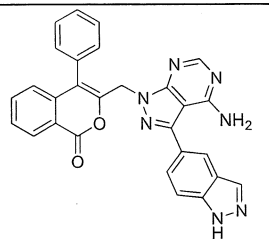
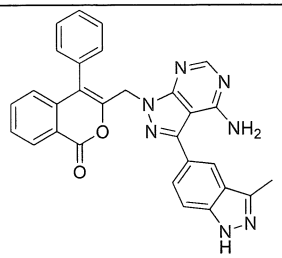
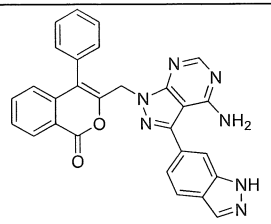
3-((4-Amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

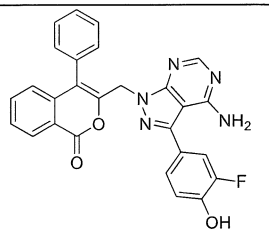
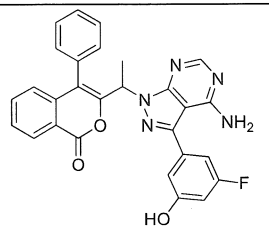
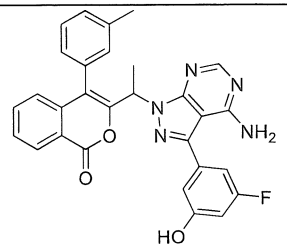


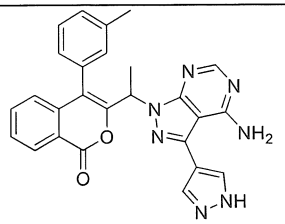
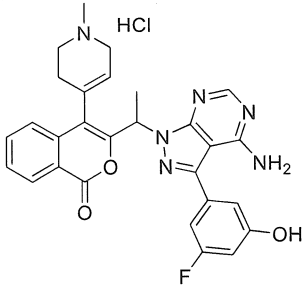
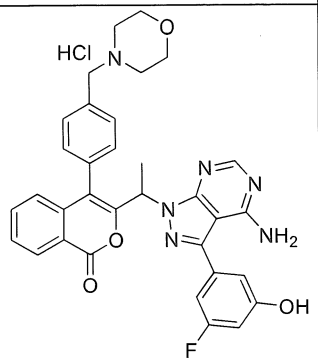

3-((4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D1, 50 mg, 0,101 mmol), axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic (32 mg, 0,201 mmol), $Cs_2CO_3$ (69 mg, 0,202 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (9,3 mg, 8,0 umol), được cho phản ứng trong DMF (0,5 mL) ở 110°C có bức xạ vi sóng. Sản phẩm thô thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 12 %).

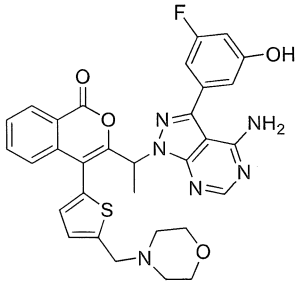
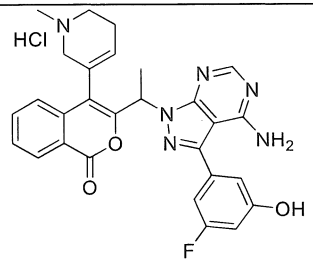
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,5 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1 H), 8,22-8,20 (m, 1 H), 7,83-7,79 (m, 1 H), 7,66-7,62 (m, 1 H), 7,55-7,47 (m, 6 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 6,89 (br s, 1 H), 6,84-6,82 (m, 1 H), 6,66-6,64 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H). UPLC-MS: 5,56 phút, 479,9 [M+H]+, phương pháp 1.

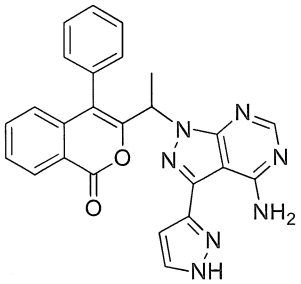
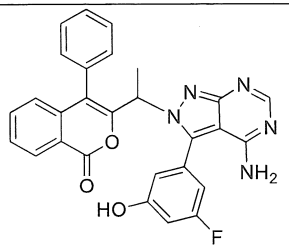
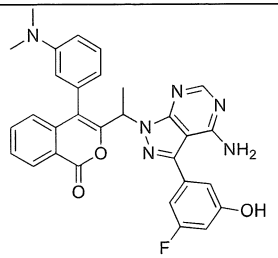
Các ví dụ 36-42, 46, 48-49, 63, 111, 118-120 và 125 trong bảng dưới đây có thể được điều chế bắt đầu từ các chất phản ứng thích hợp được thể hiện dưới đây theo các quy trình tương tự như đối với hợp chất 35.

| TT | Tên | Cấu trúc | Chất phản ứng | UPLC-MS và $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 36 | 3-((4-Amino-3-(1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D1, và axit 1H-indazol-5-ylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,04 - 13,32 (m, 1 H), 8,15 - 8,27 (m, 3 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 1 H), 7,37 - 7,74 (m, 9 H), 6,98 - 7,07 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H). UPLC-MS: 3,46 phút, 500,1 [M+H]+, phương pháp 2. |
| 37 | 3-((4-Amino-3-(3-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D1 và axit 3-metyl-1H-indazol-5-ylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,80 (br s, 1 H), 8,28 (s, 1H), 8,21 9d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,82-7,78 (m, 1 H), 7,70-7,50 (m, 8 H), 7,03 (d, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H). UPLC-MS: 3,46 phút, 500,1 [M+H]+, phương pháp 2 |
| 38 | 3-((4-Amino-3-(1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Axit 1H-indazol-6-ylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 13,33 (s, 1 H), 8,24 - 8,28 (m, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 1 H), 8,10 - 8,18 (m, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 5 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 6,93 - 7,15 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H). UPLC-MS: 4,82 phút, 486,1 [M+H]+, phương pháp 3. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 39 | 3-((4-Amino-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D1 và axit 1-(3-flo-4-hydroxyphenyl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,07 (s, 1 H), 8,10 - 8,25 (m, 2 H), 7,72 - 7,84 (m, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,39 - 7,54 (m, 5 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 1 H), 6,93 - 7,14 (m, 3 H), 5,13 (s, 2 H). UPLC-MS: 4,90 phút, 480,0 [M+H]+, phương pháp 3. |
| 40 | 3-(1-(4-Amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D1 và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 8,12 - 8,32 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 3 H), 7,08 - 7,19 (m, 1 H), 6,90 (s, 2 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 6,61 - 6,70 (m, 1 H), 5,66 - 5,77 (m, 1 H), 1,83 (d, 3 H). UPLC-MS: 3,85 phút, 493,8 [M+H]+, phương pháp 2. |
| 41 | 3-(1-(4-Amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D3 và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.12 - 7.47 (m, 5 H), 6.85 - 6.94 (m, 2 H), 6.76 - 6.84 (m, 1 H), 6.60 - 6.69 (m, 1 H), 5.62 - 5.86 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 3 H). UPLC-MS: 6.28 min, 508.0 [M+H]+, phương pháp 1. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 42 | 3-(1-(4-Amino-3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D3 và axit 1H-pyrazol-4-ylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.22 (ddd, 1 H), 8.09 - 8.11 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (bs, 2 H), 7.71 - 7.81 (m, 1 H), 7.54 - 7.67 (m, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 1 H), 6.84 - 7.28 (m, 6 H), 6.71 (s, 1 H), 5.60 - 5.79 (m, 1 H), 2.13 and 2.36 (s, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 3 H). UPLC-MS: 2.55 min, 464.5 [M+H]+, phương pháp 2. |
| 46 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | Chất trung gian D4 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10,18 - 11,44 (m, 2 H), 8,34 - 8,56 (m, 1 H), 8,11 - 8,23 (m, 1 H), 7,80 - 8,01 (m, 2 H), 7,46 - 7,70 (m, 1 H), 7,02 - 8,78 (m, 2 H), 6,83 - 7,01 (m, 2 H), 6,67 - 6,79 (m, 1 H), 5,46 - 6,42 (m, 1 H), 2,90 - 3,01 (m, 3 H), 2,53 - 4,30 (m, 6 H), 1,83 - 2,02 (m, 3 H). UPLC-MS: 5,88 phút, 513,1 [M+H]+, phương pháp 7 |
| 48 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)-phenyl)-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D5 và axit 3-flo-5-hydroxy-phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,41 - 10,62 (m, 1 H), 10,14 - 10,35 (m, 1 H), 8,24 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,44 - 7,83 (m, 6 H), 7,22 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 6,83 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J*=11,03 Hz, 1 H), 5,74 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 4,39 (br. s., 2 H), 4,01 (d, *J*=11,47 Hz, 2 H), 3,75 (m 2 H), 3,05 - 3,31 |

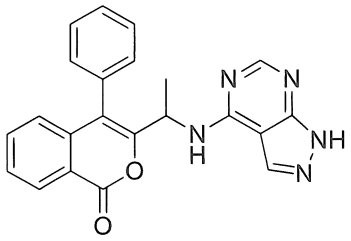
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | hydroclorua | | | (m, 2 H), 1,83 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,52 phút, 631,1 [M+H]+, phương pháp 7. |
| 49 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxy-phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholino-metyl)-thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | Chất trung gian D6 và axit 3-flo-5-hydroxy-phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,50 - 10,68 (m, 1 H), 10,13 - 10,29 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,31 - 7,45 (m, 1 H), 7,17 (d, *J*=8,38 Hz, 3 H), 6,91 (s, 1 H), 6,78 - 6,86 (m, 1 H), 6,62 - 6,71 (m, 1 H), 5,85 - 6,00 (m, 1 H), 4,52 - 4,71 (m, 2 H), 3,88 - 4,12 (m, 2 H), 3,64 - 3,83 (m, 2 H), 3,00 - 3,21 (m, 4 H), 1,86 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 6,31 phút, 599,2 [M+H]+, phương pháp 7. |
| 63 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | Chất trung gian D7 và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl-boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,17-10,97 (m, 1H), 8,31-8,40 (m, 1H), 8,10-8,24 (m, 1H), 7,79-7,94 (m, 1H), 6,62-7,72 (m, 1H), 6,82-7,00 (m, 1H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,14-6,30 (m, 1H), 3,17-4,14 (m, 6H), 2,69-3,06 (m, 4H), 1,74-1,98 (m, 3H). UPLC-MS: 2,30 phút, 513,1 [M+H]+, phương pháp 6. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 111 | 3-(1-(4-amino-3-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D2 và 1H-pyrazol-3-ylboronic axit hydrat | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,50 (br. s., 1 H), 10,32 (br. s., 1 H), 8,91 (br. s., 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,22 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 3 H), 7,22 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,72 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 1,88 (d, *J*=7,50 Hz, 3 H). UPLC-MS: 6,48 phút, 450 [M+H]+, phương pháp 7 |
| 118 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D2a và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl-boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,97 - 10,24 (m, 1 H), 8,12 - 8,30 (m, 1 H), 7,89 - 8,06 (m, 1 H), 7,49 - 7,78 (m, 2 H), 7,19 - 7,40 (m, 3 H), 6,68 - 6,87 (m, 4 H), 6,50 - 6,63 (m, 2 H), 4,41 - 4,67 (m, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,94 phút, 571 [M+H]+, phương pháp 7. |
| 119 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D16 và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl-boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm $^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,30 (dd, *J*=7,94, 0,88 Hz, 1 H), 6,61 - 8,09 (m, 14 H), 5,87 - 6,20 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,69 (s, 6 H), 1,91 (d, 3 H)<br>UPLC-MS: 6,11min, 537 [M+H]+, phương pháp 7. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 120 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D17 và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl -boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,18 - 8,29 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,75 - 7,94 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,16 - 7,51 (m, 2 H), 6,79 - 7,12 (m, 3 H), 6,56 - 6,73 (m, 1 H), 5,78 - 5,96 (m, 1 H), 1,72 - 1,94 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,93 phút, 501 [M+H]+, phương pháp 7. |
| 125 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua |  | Chất trung gian D19 và axit 3-flo-5-hydroxyphenyl -boronic | $^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,30 (d, $J$=7,06 Hz, 1 H), 7,57 - 7,76 (m, 5 H), 7,52 (d, $J$=7,50 Hz, 1 H), 7,39 (d, $J$=7,94 Hz, 1 H), 7,01 (d, $J$=7,50 Hz, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 6,66 - 6,77 (m, 1 H), 5,86 (d, $J$=7,06 Hz, 1 H), 4,05 - 4,33 (bs, 2 H), 3,50 (br. s., 4 H), 3,00 - 3,26 (m, 4 H), 2,00 (d, $J$=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,51 phút, 592 [M+H]+, phương pháp 7. |

Ví dụ 43

3-(1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

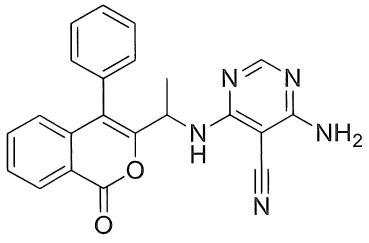


3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian E1, 141mg, 0,136 mmol), 4-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (42,0 mg, 0,272 mmol) và DIEA (95 µL, 0,543 mmol) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trong tert-butanol (800 µL). Phản ứng được ngừng bằng cách thêm 1mL dung dịch nước HCl 1M và sản phẩm thô thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, 56 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,10 - 13,60 (bs, 1 H), 8,46 - 8,70 (m, 1 H), 8,15 - 8,30 (m, 2 H), 8,05 - 8,13 (m, 1 H), 7,68 - 7,85 (m, 1 H), 7,47 - 7,65 (m, 5 H), 7,32 - 7,43 (m, 1 H), 6,85 - 7,06 (m, 1 H), 4,92 - 5,13 (m, 1 H), 1,42 - 1,63 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,69 phút, 384,1 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 44

4-amino-6-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etylamino)pyrimidin-5-cacbonitril



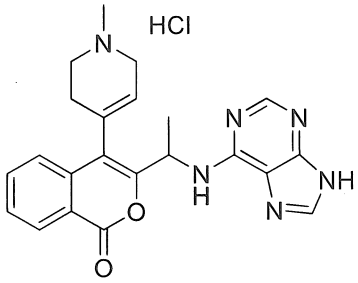
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 43, từ (Chất trung gian E1, 52 mg, 0,172 mmol) và 4-amino-6-clopyrimidin-5-cacbonitril (53,3 mg, 0,345 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 19,8 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,17 - 8,25 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,40 - 7,56 (m, 5 H), 7,31 - 7,38 (m, 1

H), 7,15 - 7,27 (m, 2 H), 6,86 - 6,94 (m, 1 H), 4,79 - 5,00 (m, 1 H), 1,43 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,88 phút, 384,1 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 45

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




3-(1-brometyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (C21, 100 mg, 0,233 mmol), tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (120 mg, 0,251 mmol) và NaH (33,6 mg, 0,699 mmol) được cho phản ứng trong môi trường nitơ ở 65 °C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng 15 ml EtOAc, được rửa ba lần bằng 10 ml dung dịch nước HCl 0,1M, một lần bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung môi được cho bay hơi để tạo ra dầu. Sản phẩm thô được hòa tan trong TFA/DCM (3mL+3mL) và được khuấy trong 3 giờ ở RT và được ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1M (1mL). Hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril. Các phân đoạn kết hợp từ sắc kí cột nhanh được thêm dung dịch nước HCl 1M (5 mL) và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (13,6 mg, hiệu suất 13,3 %) là chất rắn màu vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,77 (br. s., 1 H), 8,31 - 8,55 (m, 2 H), 8,08 - 8,26 (m, 1 H), 7,72 - 8,02 (m, 2 H), 7,42 - 7,72 (m, 2 H), 5,86 - 6,06 (m, 1 H), 5,53 (br. s., 1 H), 4,00 -4. 40 (m, 4), 2,48 – 2,98 (m, 5 H), 1,61 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,89 phút, 403,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 46a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 46b (đồng phân đối ảnh 2): 3-1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

Đồng phân đối ảnh đơn

Racemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 46, 0,250 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong Etanol/metanol 1/1 (18 ml) và đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối: hai phương pháp được nhận diện để thu được mỗi đồng phân đối ảnh một cách tương ứng và cả hai phương pháp được áp dụng. Điều kiện của phương pháp thứ nhất: Cột: Chiralpak IA (25 x 2,0 cm), 5 µm; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol/Metanol 1/1) 60/40 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 18 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 750 µl; Nạp: 10 mg/lần nạp. Điều kiện của phương pháp thứ hai: Cột: Whelk 0-1 (25 x 2,0 cm), 10 µm; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol/Metanol 1/1) 65/35 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 18 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 750 µl; Nạp: 10 mg/lần nạp.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất thu được bằng phương pháp thứ nhất (rửa giải lần hai với phương pháp thứ hai) được cho bay hơi, HCl 1,25M trong MeOH được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 46a (49 mg, 0,089 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A3): Rt = 6,1 phút, ee = 93%;

$^1$H NMR (400 MHz, *DMSO-$d_6$*) δ ppm 10,10 - 11,00 (m, 2 H), 8,23 - 8,45 (m, 1 H), 8,10 - 8,23 (m, 1 H), 7,79 - 8,01 (m, 2 H), 7,45 - 7,72 (m, 1 H), 7,02 - 8,78 (m, 2 H), 6,82 - 7,01 (m, 2 H), 6,65 - 6,76 (m, 1 H), 5,43 - 6,35 (m, 2 H), 2,91 - 3,04 (m, 3 H), 2,54 - 4,22 (m, 6 H), 1,82 - 2,04 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,58 phút, 513,3 [M+H]+, phương pháp 13

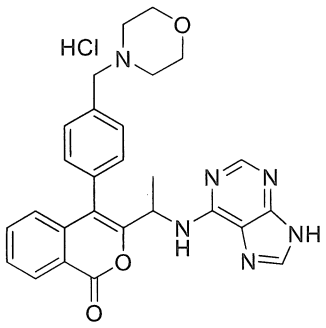
Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai thu được bằng phương pháp thứ nhất (được rửa giải lần thứ nhất bằng phương pháp thứ hai) được cho bay hơi, HCl 1,25M trong MeOH được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 46b (45 mg, 0,082 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A3): Rt = 7,7 phút, ee > 99%;

$^1$H NMR (400 MHz, *DMSO-$d_6$*) δ ppm 10,08 - 11,44 (m, 2 H), 8,32 - 8,56 (m, 1 H), 8,13 - 8,23 (m, 1 H), 7,80 - 8,03 (m, 2 H), 7,48 - 7,74 (m, 1 H), 7,02 - 8,78 (m, 2 H), 6,84 - 7,01 (m, 2 H), 6,69 - 6,79 (m, 1 H), 5,47 - 6,42 (m, 2 H), 2,90

- 3,03 (m, 3 H), 2,55 - 4,29 (m, 6 H), 1,85 - 2,04 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,58 phút, 513,3 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 47

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ 3-(1-brometyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (C22, 100 mg, 0,196 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,8 mg, 5,7 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,43 - 11,09 (m, 1 H), 8,22 (d, $J$=7,94 Hz, 3 H), 7,27 - 7,93 (m, 7 H), 6,95 (d, $J$=8,38 Hz, 1 H), 4,80 - 5,18 (m, 1 H), 4,44 (br. s., 2 H), 3,67 - 4,15 (m, 6 H), 3,18 (m, 2 H), 1,56 (d, $J$=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,69 phút, 483,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 49a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 49b (đồng phân đối ảnh 2) đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 49, 0,137 g, 0,21 mmol) được hòa tan trong Etanol (7 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 µm; Pha động: n-hexan/(Etanol/metanol 1/1) 40/60 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 18 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 750 µl; Nạp: 15 mg (mỗi lần nạp).

Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được tinh sạch thêm bằng

HPLC điều chế - phương pháp 4; phần còn lại được xử lý bằng HCl 1,25M trong MeOH và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất 49a (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 27,8 mg, 0,044 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A2): Rt = 8,2 phút, ee = 96,8%;

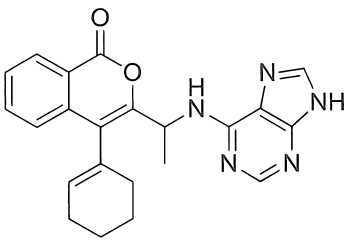
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,10 (br. s., 1 H), 10,29 (br. s., 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 2 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 6,96 - 7,22 (m, 2 H), 6,90 - 6,94 (m, 1 H), 6,83 - 6,88 (m, 1 H), 6,74 - 8,17 (m, 2 H), 6,71 (dt, 1 H), 5,91 - 5,98 (m, 1 H), 4,62 (br. s., 2 H), 3,60 - 4,14 (m, 4 H), 3,25 - 3,43 (m, 2 H), 3,02 - 3,20 (m, 2 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,63 phút, 599,2 [M+H]+, phương pháp 13

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi, HCl 1,25M trong MeOH được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất 49b (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 33 mg, 0,052 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A2): Rt = 9,5 phút, ee = 98,2%;

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11,28 (br. s., 1 H), 10,30 (br. s., 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 2 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 6,96 - 7,22 (m, 2 H), 6,90 - 6,94 (m, 1 H), 6,83 - 6,88 (m, 1 H), 6,74 - 8,17 (m, 2 H), 6,71 (dt, 1 H), 5,90 - 5,98 (m, 1 H), 4,61 (br. s., 2 H), 3,41 - 4,10 (m, 4 H), 3,24 - 3,42 (m, 2 H), 3,01 - 3,20 (m, 2 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,65 phút, 599,1 [M+H]+, phương pháp 12.

Ví dụ 50

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-xyclohexenyl-1H-isocromen-1-on



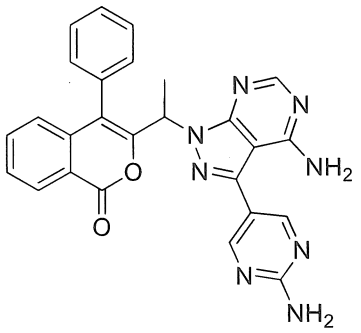
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ 3-(1-brometyl)-4-xyclohexenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian C24, 88 mg, 0,264 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,7 mg, 4,6 %) là chất rắn màu

trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,71 - 13,16 (bs, 1 H), 8,02 - 8,29 (m, 3 H), 7,75 - 7,94 (m, 2 H), 7,31 - 7,66 (m, 2 H), 5,37 - 5,93 (m, 2 H), 1,88 - 2,29 (m, 4 H), 1,64 - 1,87 (m, 4 H), 1,43 - 1,61 (m, 3 H). UPLC-MS: 6,34 phút, 388,2 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 51

3-(1-(4-amino-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



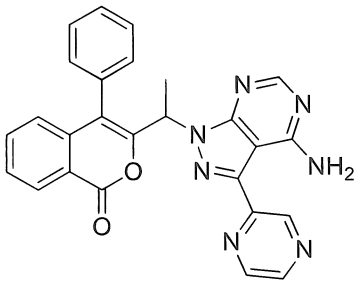
3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60mg, 0,118 mmol), $K_2CO_3$ (32,6 mg, 0,236 mmol), axit 2-aminopyrimidin-5-ylboronic (32,7 mg, 0,236 mmol) và Pd(dppf)$Cl_2$ (4,31 mg, 5,89 µmol) được cho phản ứng trong 2 ml Dioxan, làm sạch bằng agon và đun qua đêm ở 120°C. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1M (2ml) và hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril (trước khi làm khô, 2 ml dung dịch nước HCl 1M được thêm vào) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16,2 mg, 28,9 %) là chất rắn màu vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,47 (s, 2 H), 8,22 (s, 2 H), 7,86 - 8,05 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,20 - 7,33 (m, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 1 H), 6,89 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 5,74 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 1,85 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,56 phút, 477,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 52

3-(1-(4-amino-3-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-

1H-isocromen-1-on

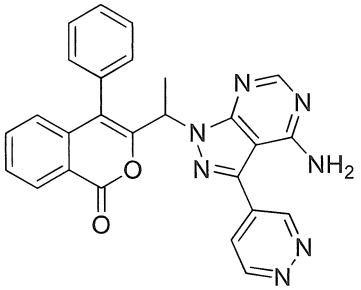


3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60mg, 0,118 mmol), 2-(tributylstannyl)pyrazin (0,072 mL, 0,236 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, (13,61 mg, 0,012 mmol) và LiCl (4,99 mg, 0,118 mmol) được cho phản ứng trong Dioxan (1,2 mL), được làm sạch trong agon và đun ở 120°C qua đêm. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1M (2 ml), và các chất rắn được thu bằng cách lọc. Chất rắn thô sau đó được tinh sạch qua sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril (trước khi làm khô, 5 ml dung dịch nước HCl 2M được thêm vào). Chất rắn trắng thu được được tán trong $Et_2O$ để tạo ra (13,5 mg, 24,8 %) hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,27 - 9,50 (m, 1 H), 9,00 - 9,13 (m, 1 H), 8,75 - 8,83 (m, 1 H), 8,66 - 8,75 (m, 1 H), 8,40 - 8,61 (m, 1 H), 8,18 - 8,30 (m, 1 H), 7,97 - 8,15 (m, 2 H), 7,73 - 7,85 (m, 1 H), 7,35 - 7,69 (m, 5 H), 7,17 - 7,31 (m, 1 H), 6,78 - 6,97 (m, 1 H), 5,66 - 5,84 (m, 1 H), 1,73 - 2,00 (m, 3 H). UPLC-MS: 6,04 phút, 462,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 53

3-(1-(4-amino-3-(pyridazin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

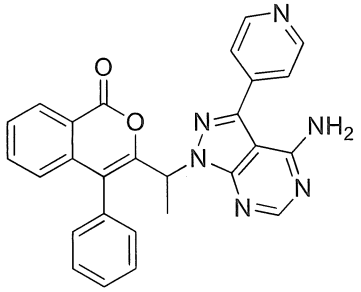


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60mg, 0,118 mmol) và 4-(tributylstannyl)pyridazine (87 mg, 0,236 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (34,5 mg, 63,5%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,46 (dd, *J*=2,21, 1,32 Hz, 1 H), 9,38 (dd, *J*=5,51, 1,10 Hz, 1 H), 8,15 - 8,29 (m, 2 H), 7,91 (dd, *J*=5,29, 2,65 Hz, 1 H), 7,77 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 3 H), 7,17 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 5,80 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 1,88 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,80 phút, 462,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 54

3-(1-(4-amino-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

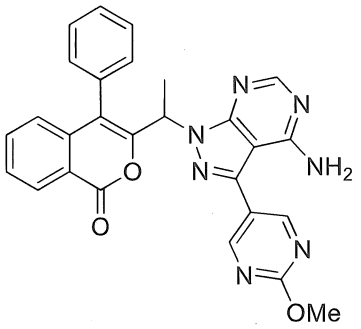



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 51, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60 mg, 0,118 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (29,0 mg, 0,236 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 18,4 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,89 (d, *J*=6,17 Hz, 2 H), 8,21 (s, 2 H), 7,98 (d, *J*=5,29 Hz, 2 H), 7,70 - 7,82 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 4 H), 7,16 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=8,38 Hz, 1 H), 5,70 - 5,91 (m, 1 H), 1,87 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,34 phút, 461,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 55

3-(1-(4-amino-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

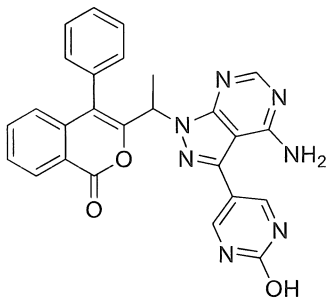


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 51, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60 mg, 0,118 mmol), axit 2-metoxypyrimidin-5-ylboronic (36,3 mg, 0,236 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36 mg, 62,2 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,74 (s, 2 H), 8,17 - 8,27 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,32 - 7,48 (m, 3 H), 7,11 - 7,28 (m, 2 H), 6,74 - 6,96 (m, 1 H), 5,63 - 5,82 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 1,85 (d, $J$=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 6,20 phút, 492,2 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 56

3-(1-(4-amino-3-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



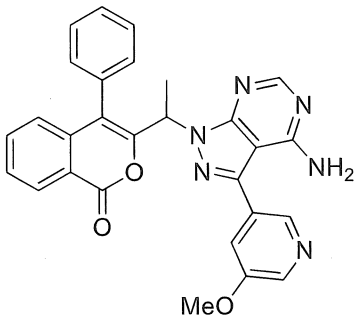
3-(1-(4-amino-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Ví dụ 55, 23,3 mg, 0,047 mmol) được hòa

tan trong HBr 33% trong $CH_3COOH$ (1 ml, 0,047 mmol) và được khuấy ở RT trong 1 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước (3 mL) và hỗn hợp thu được được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 88 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,29 - 8,54 (m, 2 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 7,98 - 8,11 (m, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 3 H), 7,11 - 7,23 (m, 3 H), 6,79 - 6,94 (m, 1 H), 5,27 - 5,79 (m, 1 H), 1,71 - 1,87 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,67 phút (40%) và 4,71 phút (60%), 478,2 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 57

3-(1-(4-amino-3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



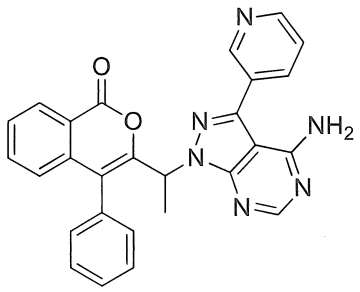

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60mg, 0,118 mmol) và 3-metoxy-5-(tributylstannyl)pyridin (94 mg, 0,236 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31,3 mg, 54,2%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,32 - 8,47 (m, 2 H), 8,18 - 8,25 (m, 1 H), 8,05 - 8,16 (m, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,32 - 7,67 (m, 6 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 6,96 - 7,11 (m, 1 H), 6,81 - 6,93 (m, 1 H), 5,59 - 5,83 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 1,76 - 1,92 (m, 3 H). UPLC-MS: 6,29 phút, 491,3 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 58

3-(1-(4-amino-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-

1H-isocromen-1-on

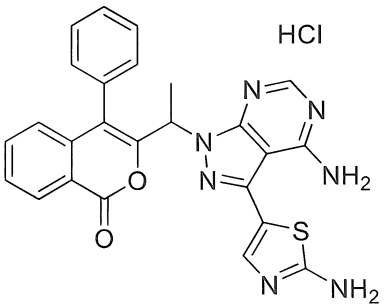


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 51, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60 mg, 0,118 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (29,0 mg, 0,236 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (42,7 mg, 79 %) là chất rắn màu hơi vàng.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (s, 1 H), 8,83 (d, J=3,97 Hz, 1 H), 8,17 - 8,36 (m, 3 H), 7,78 (m, 3 H), 7,63 (t, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 3 H), 7,29 (s, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,90 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,80 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 3 H). UPLC-MS: 6,06 phút, 461,3 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 59

3-(1-(4-amino-3-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua

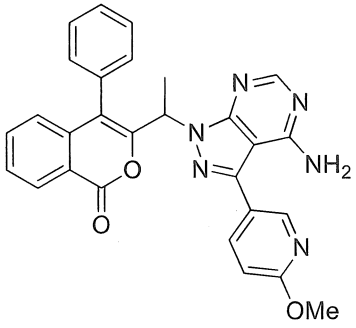


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 47,7 mg, 0,094 mmol) và 4-(tributylstannyl)thiazol-2-ylcarbamat (92 mg, 0,187 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 49,5%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,78 - 9,18 (m, 1 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 7,71 - 8,04 (m, 2 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,15 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 5,70 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 1,82 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,84 phút, 482,1 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 60

3-(1-(4-amino-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

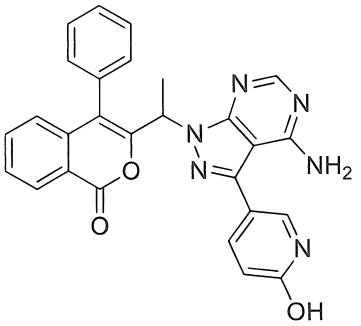



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D2a, 60mg, 0,118 mmol) và 2-metoxy-5-(tributylstannyl)pyridin (94 mg, 0,236 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35,1 mg, 60,7 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,30 - 8,44 (m, 1 H), 8,07 - 8,24 (m, 2 H), 7,85 - 7,99 (m, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,51 - 7,66 (m, 3 H), 7,28 - 7,48 (m, 4 H), 7,09 - 7,23 (m, 1 H), 6,80 - 7,05 (m, 2 H), 5,47 - 5,80 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 1,85 (d, *J*=7,50 Hz, 3 H). UPLC-MS: 6,44 phút, 491,2 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 61

3-(1-(4-amino-3-(6-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

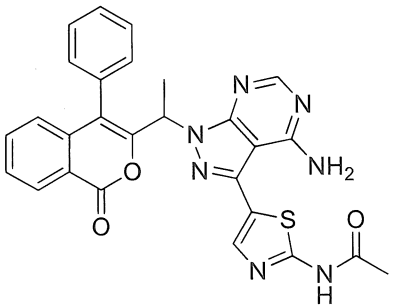


3-(1-(4-amino-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Ví dụ 60, 28 mg, 0,057 mmol) được hòa tan trong HBr 33% trong $CH_3COOH$ (2 ml, 36,8 mmol) và được khuấy ở 60 °C trong 4 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng bằng 3 ml nước và hỗn hợp thu được được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,9 mg, 25,4 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,11 - 8,30 (m, 2 H), 7,77 (t, $J$=7,06 Hz, 2 H), 7,32 - 7,68 (m, 8 H), 7,14 (d, $J$=7,50 Hz, 1 H), 6,89 (d, $J$=7,94 Hz, 1 H), 6,48 (d, $J$=9,70 Hz, 1 H), 5,72 (d, $J$=7,06 Hz, 1 H), 1,84 (d, $J$=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,18 phút, 477,2 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 62

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thiazol-2-yl)axetamit



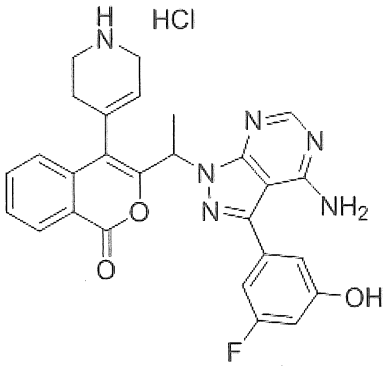
3-(1-(4-amino-3-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Ví dụ 59, 23 mg, 0,044 mmol) được hòa tan trong TEA (124 µL, 0,888 mmol)/$Ac_2O$ (419 µL, 4,44 mmol) và được khuấy ở RT trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng cách thêm HCl 1M (1 ml) và được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của

Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3 mg, 9,9%) là chất rắn màu hơi vàng.

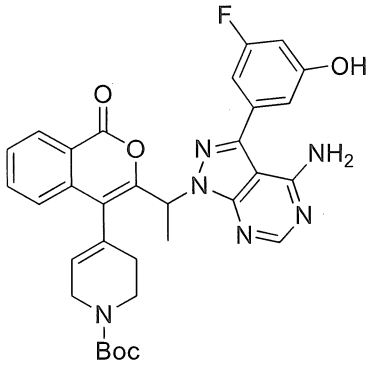
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,16 - 8,20 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,04 (s, 1 H), 7,73 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 5H), 6,83-6,89 (m, 1H), 5,65 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,79 (d, 3H, J = 8,0 Hz). UPLC-MS: 3,81 phút, 524,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 64

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Bước 1. 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat




Tert-butyl 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Chất trung gian D14, 120 mg, 0,195 mmol), axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic (67,0 mg, 0,430 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (21,44 mg, 0,029 mmol) và $K_2CO_3$ (59,4 mg, 0,430 mmol) được cho phản ứng trong 3,2 ml Dioxan trong agon ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng AcOEt (100 mL) và được rửa bằng dung dịch nước

HCl 0,5M (100 ml), được rửa bằng dung dịch nước NaCl, được làm khô trên $Na_2SO_4$ và cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh sạch qua sắc kí cột nhanh trên gel silic đioxit sử dụng cột SNAP 25G của Biotage với gradient của heptan và AcOEt để tạo ra 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (83 mg, 71 %) là chất rắn.

UPLC-MS: 1,19 phút, 599,0 [M+H]+, phương pháp 9

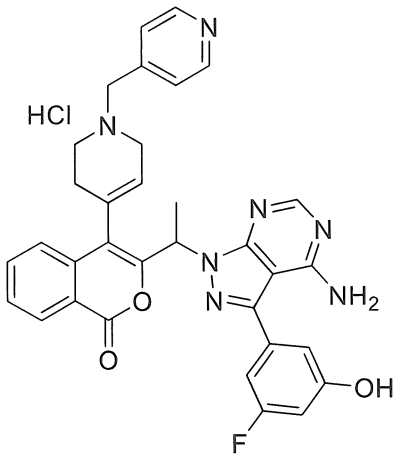
Bước 2.

Dung dịch của 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (150 mg, 0,244 mmol) trong dioxan (2,4 ml) và 4M HCl trong Dioxan (2,4 ml) được cho phản ứng ở RT trong 3 giờ, sau đó $Et_2O$ được thêm vào và chất kết tủa màu hơi vàng được thu lại bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (135 mg, 99 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,13 - 10,36 (bs, 1 H), 8,96 - 9,35 (bs, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,08 - 8,21 (m, 1 H), 7,83 - 7,96 (m, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 6,95 (m, 2 H), 6,62 - 6,75 (m, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 6,01 - 6,09 (m, 1 H), 3,66 - 3,83 (m, 2 H), 2,96 - 3,38 (m, 2 H), 2,56 - 2,74 (m, 2 H), 1,79 - 2,00 (d, 3 H). UPLC-MS: 2,17 phút, 499,0 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 65

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

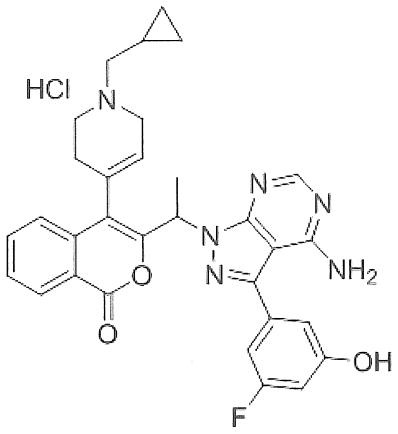


3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 64, 37 mg, 0,064 mmol), isonicotinaldehyt (8,89 mg, 0,083 mmol) và DIEA (11,15 µl, 0,064 mmol) được hòa tan trong DCM (1,23 ml) sau đó là một đầu bay $Na_2SO_4$ khan, và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 10 phút trước khi thêm AcOH (10,97 µl, 0,192 mmol) và $NaBH(OAc)_3$ (27,1 mg, 0,128 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở RT, sau đó được ngừng bằng dung dịch nước HCl 2M (1 ml), được lọc để loại bỏ các chất không tan, và dịch lọc được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 60g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra (trước khi làm khô, lượng nhỏ của dung dịch nước HCl 1M được thêm vào) hợp chất nêu ở đề mục (10,6 mg, 26,5 %) là chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,56-11,67 (m, br 1H), 10,20-10,34 (m, br 1H), 8,78-8,82 (m, 2H), 8,10-8,30 (m, 2H), 7,74-8,00 (m, 3H), 7,48-7,68 (m, 2H), 6,82-6,97 (m, 2H), 6,67-7,73 (m, 1H), 6,15-7,73 (m, 1H), 6,15-6,35 (m, 1H), 5,97-6,10 (m, 1H), 4,50-4,68 (m, 2H), 3,90-3,97 (m, 3H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,04-3,27 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 3H). UPLC-MS: 2,34 phút, 590,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 66

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(xyclopropylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

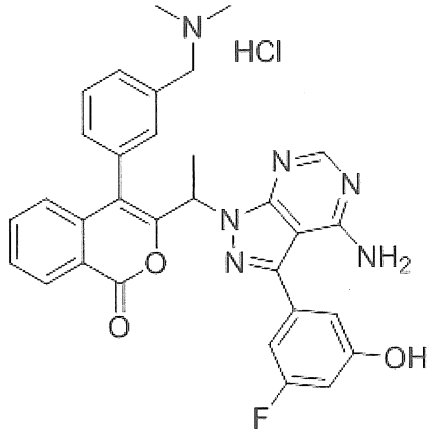


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 65, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 64, 50 mg, 0,086 mmol) và xyclopropanecarbaldehyt (7,26 mg, 0,104 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, hiệu suất 55,1 %) là chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,09-10,51 (m, 2H br), 8,27-8,43 (m, 1H), 8,12-8,26 (m, 1H)7,80-7,95 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 6,82-6,98 (m, 2H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,04-6,30 (m, 2H), 3,85-4,17 (m, 3H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,23-3,33 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 2,71-2,96 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,82-2,04 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 1H), 0,67-0,76 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H). UPLC-MS: 2,56 phút, 533,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 67

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian F2, 598 mg, 1,147 mmol), AcOH (131 µl, 2,293 mmol) và dung dịch dimetylamin 2M (1,15 ml) trong THF được hòa tan trong DCM (23 ml) sau đó là một thìa $Na_2SO_4$ khan, và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 15 phút trước khi thêm $NaB(OAc)_3H$ (1215 mg, 5,73 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT đến khi chuyển hóa hoàn toàn, sau đó được ngừng bằng dung dịch nước HCl 1M (5 ml), được lọc để loại bỏ các chất không tan, và dịch lọc được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột

SNAP C18 60g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra (trước khi làm khô, lượng nhỏ của Dung dịch nước HCl 1M được thêm vào) hợp chất nêu ở đề mục (460 mg, hiệu suất 68,3%) là chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 10,74 (br. s., 1 H), 10,59 (br. s., 1 H), 10,31 (br. s., 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,19 - 8,29 (m, 3 H), 7,48 - 7,85 (m, 11 H), 7,41 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 6,78 - 6,97 (m, 6 H), 6,66 - 6,77 (m, 2 H), 5,85 (q, J=7,06 Hz, 1 H), 5,60 - 5,75 (m, 1 H), 4,07 - 4,44 (m, 4 H), 2,78 (t, J=4,41 Hz, 6 H), 2,72 (d, J=4,85 Hz, 3 H), 2,65 (d, J=4,85 Hz, 3 H), 1,77 - 1,94 (m, 6 H). UPLC-MS: 2,52 phút, 551,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 67a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 67b (đồng phân đối ảnh 2) 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on

Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 67, 0,558 g, 0,95 mmol) được hòa tan trong 10 ml etanol và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 3 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol + 0,1% isopropylamin) 75/25 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 32 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 540 µl; Nạp: 30 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 67a (0,214 g, 0,39 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A12): Rt = 7,1 phút, ee > 99%.

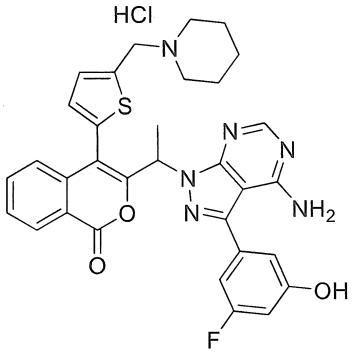
$^1$H NMR (500 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 8,18 - 8,29 (m, 1 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,22 - 7,52 (m, 4 H), 6,75 -7,01 (m, 5 H), 6,66 (d, 1 H), 5,64 - 5,80 (m, 1 H), 3,06 - 3,57 (m, 2 H), 1,93 - 2,28 (m, 6 H), 1,81 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,63-.065 phút, 551,4 [M+H]+, phương pháp 13.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 67b (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,200 g, 0,37 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A12): Rt = 11,0 phút, ee = 98,4%.

$^1$H NMR (500 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 8,18 - 8,29 (m, 1 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 1 H), 7,22 - 7,52 (m, 4 H), 6,75 -7,01 (m, 5 H), 6,66 (d, 1 H), 5,64 - 5,80 (m, 1 H), 3,06 - 3,57 (m, 2 H), 1,93 - 2,28 (m, 6 H), 1,81 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,62-0,65 phút, 551,4 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 68

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian D9, 100 mg, 0,154 mmol), axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic (48,1 mg, 0,308 mmol), S-Phos-Pd-G2 (11,10 mg, 0,015 mmol) và $K_3PO_4$ (151 mg, 0,462 mmol) được cho phản ứng trong THF (1,2 ml) và nước (0,3 ml) trong agon ở 80 °C với bức xạ vi sóng trong 30 phút. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 1M (2 ml) và hỗn hợp được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 60g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra (trước khi làm khô, lượng nhỏ của Dung dịch nước HCl 1M được thêm vào) hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, hiệu suất 71,7 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,11 - 10,46 (bs, 2 H), 8,15 - 8,31 (m, 2 H), 7,77 - 8,03 (m, 1 H), 7,67 (t, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,43 (br. s., 1 H), 7,18 (d, *J*=7,94 Hz, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 6,85 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J*=11,03 Hz, 1 H), 5,94 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J*=3,53 Hz, 2 H), 3,38 (m, H), 2,87 (d, *J*=11,47 Hz, 2 H), 1,61 - 1,99 (m, 8 H), 1,37 (d, *J*=11,91 Hz, 1 H). UPLC-MS: 2,82 phút, 597,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 68a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 68b (đồng phân đối ảnh 2): các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 68, 0,053 g, 0,0837 mmol) được hòa tan trong 3,5 ml etanol và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2 cm), 10 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol + 0,1% isopropylamin) 55/45 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 14 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 500 µl; Nạp: 7,5 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô, HCl 1M được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 (H2O : $CH_3CN$ = 95:5 đến 50:50, với HCOOH 0,1%); trước khi làm khô 2 ml HCl 1N được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 68a là chất rắn màu trắng (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 0,0149 g, 0,0235 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A14): Rt = 8,4 phút, ee = 99%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,21 - 10,48 (m, 2 H), 8,20 - 8,29 (m, 2 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,00 - 7,33 (m, 2 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 6,71 (dt, 1 H), 6,65 - 8,50 (m, 2 H), 5,91 - 5,99 (m, 1 H), 4,49 - 4,61 (m, 2 H), 3,26 - 3,88 (m, 2 H), 2,80 - 2,96 (m, 2 H), 1,66 - 1,93 (m, 8 H), 1,30 - 1,47 (m, 1 H). UPLC-MS: 0,68 phút, 597,5 [M+H]+, phương pháp 13.

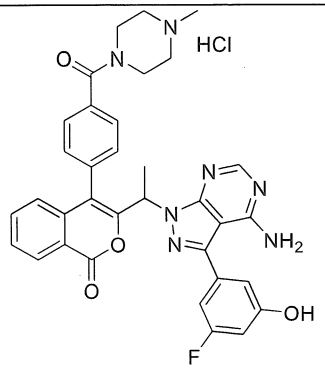
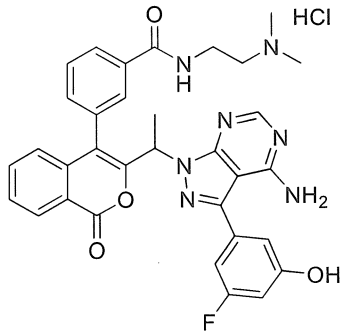
Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô, HCl 1M được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 ($H_2O$ : $CH_3CN$ = 95:5 đến 50:50, với HCOOH 0,1%); trước khi làm khô 2 ml HCl 1N được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 68b là chất rắn màu trắng (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai,

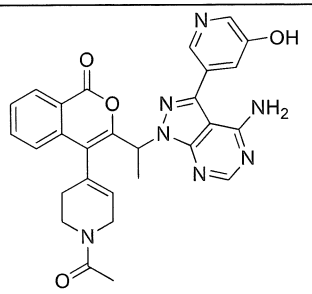
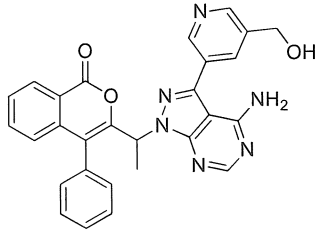
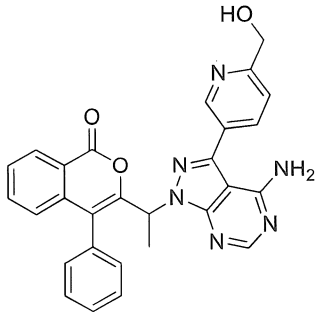
0,013 g, 0,02 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A14): Rt = 10,1 phút, ee = 97,8%.

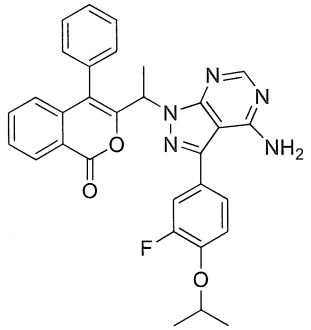
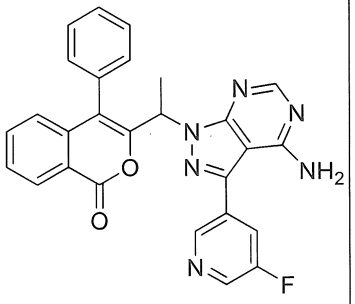
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,21 - 10,62 (m, 2 H), 8,20 - 8,30 (m, 2 H), 7,82 - 7,90 (m, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 1 H), 7,00 - 7,33 (m, 2 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 6,71 (dt, 1 H), 6,65 - 8,50 (m, 2 H), 5,91 - 5,99 (m, 1 H), 4,48 - 4,61 (m, 2 H), 3,24 - 4,00 (m, 2 H), 2,80 - 2,96 (m, 2 H), 1,66 - 1,94 (m, 8 H), 1,30 - 1,47 (m, 1 H). UPLC-MS: 0,67 phút, 597,5 [M+H]+, phương pháp 13.

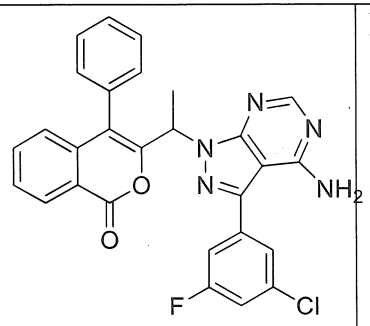
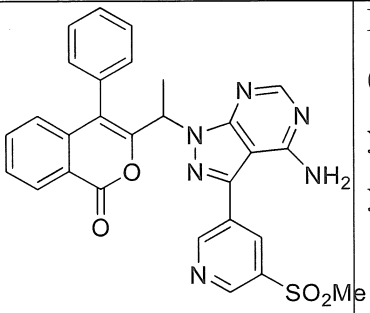
Các ví dụ 69-71, 85-86, 93-102, 113-114, 121, 128-129, 131-132, 146-149, 152-153, 159-160 trong bảng dưới đây có thể được điều chế bắt đầu từ các chất phản ứng thích hợp được thể hiện dưới đây theo các quy trình tương tự như đối với hợp chất 68.

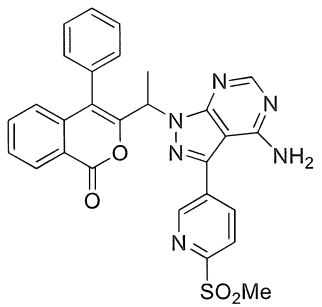
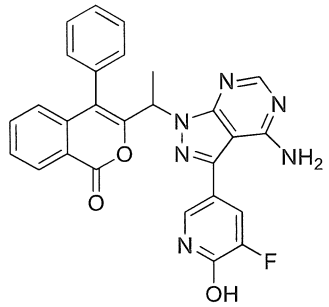
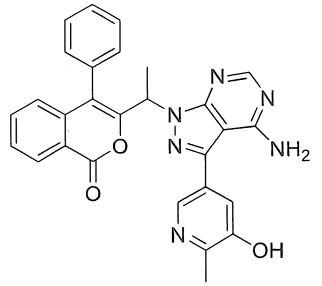
Các quy trình cho các ví dụ 99, 101, 159 và 160 yêu cầu bước khử bảo vệ tiếp theo bao gồm bước phản ứng trong diclometan khô (5 ml) với lượng dư mol của bo tribromua 1M trong DCM ở nhiệt độ phòng, sau đó được ngừng bằng EtOH ở 0 °C và cuối cùng là bước tinh sạch bằng sắc kí thích hợp.

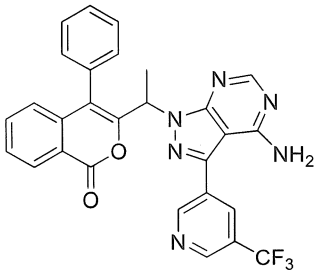
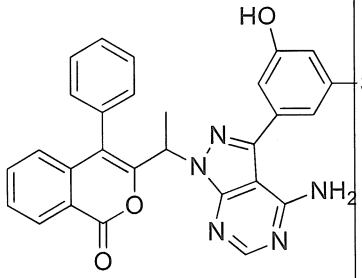
| TT | Tên | Cấu trúc | Các chất phản ứng | UPLC-MS và $^1$H-NMR |
|---|---|---|---|---|
| 69 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(4-metylpiperazine-1-cacbonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | D10, và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,60 - 10,87 (vs, 1 H), 9,95 - 10,31 (bs, 1 H), 8,21 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,69 - 7,79 (m, 1 H), 7,50 - 7,67 (m, 3 H), 7,42 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 2 H), 6,81 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J*=10,58 Hz, 1 H), 5,75 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 3,43 (m, 5 H), 2,91 - 3,17 (m, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 1,81 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 2,54 phút, 620,0 |
| 70 | 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamit hydroclorua |  | D11, và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,12 - 10,54 (bs, 2 H), 9,97 (bs, 2 H), 8,89 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,25 (dd, *J*=7,72, 3,75 Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,99 (d, *J*=7,50 Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, 4 H), 7,50 (t, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 6,79 - 6,94 (m, 6 H), 6,70 (dd, *J*=11,03, 1,76 Hz, 2 H), 5,72 (d, *J*=7,06 Hz, 2 H), 3,66 (m, 4 H), 3,18 - 3,32 (m, 4 H), 2,84 (t, *J*=4,19 Hz, 12 H), 1,85 (dd, *J*=15,44, 7,06 Hz, 6 H). UPLC-MS: 2,54 |

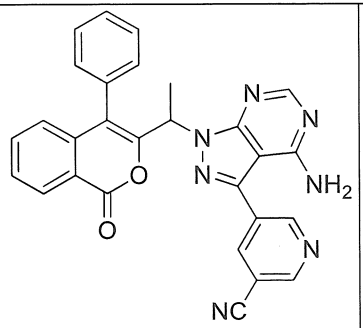
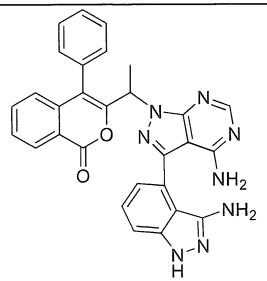
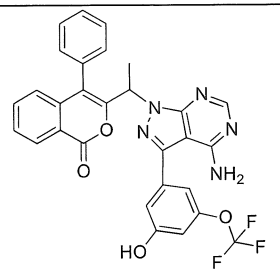
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 71 | 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on |  | D12 và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-ol | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 11,24 (br. s., 1 H), 8,27 - 8,53 (m, 3 H), 8,09 - 8,25 (m, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 2 H), 7,79 (m, 2 H), 7,56 - 7,70 (m, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 1 H), 6,29 (dd, J=6,84, 2,87 Hz, 1 H), 5,32 (br. s., 1 H), 4,07 - 4,34 (m, 6 H), 2,08 (s, 3 H), 1,77 - 1,96 (m, 3 H). UPLC-MS: 2,15 phút, 523,9 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 85 | 3-(1-(4-amino-3-(5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl)metanol | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,86 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,17 - 8,39 (m, 3 H), 7,82 - 8,03 (bs, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 3 H), 7,16 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,81 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 1,88 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,14 phút, 491,0 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 86 | 3-(1-(4-amino-3-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1- |  | D2a và (5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2- | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,78 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,18 - 8,39 (m, 3 H), 7,71 - 8,03 (m, 3 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, 3 H), 7,16 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,78 (q, J=7,06 Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 |

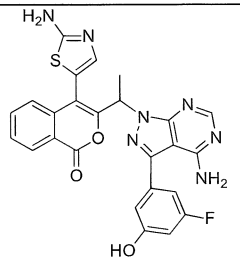
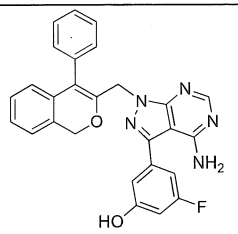
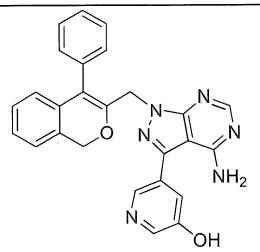
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | on | | yl)metanol | H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,26 phút, 491,0 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 93 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit 3-flo-4-isopropoxyphenyl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,16 - 8,28 (m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,70 - 7,84 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,28 - 7,48 (m, 6 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 6,84 - 6,95 (m, 1 H), 5,58 - 5,81 (m, 1 H), 4,46 - 4,84 (m, 1 H), 1,75 - 1,96 (m, 3 H), 1,33 (d, J=5,73 Hz, 6 H). UPLC-MS: 5,48 phút, 536,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 94 | 3-(1-(4-amino-3-(5-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit (5-fluoropyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,67 (s, 2 H), 8,17 - 8,27 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 1 H), 7,31 - 7,45 (m, 3 H), 7,01 - 7,25 (m, 3 H), 6,83 - 6,95 (m, 1 H), 5,65 - 5,85 (m, 1 H), 1,78 - 1,94 (d, 3 H). UPLC-MS: 4,14 phút, 479,0 [M+H]+, phương pháp 6 |

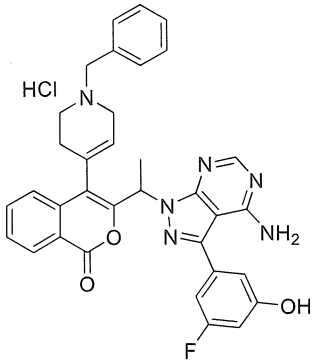
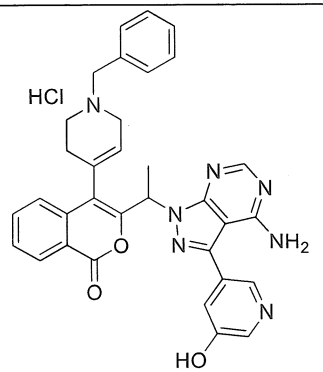
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 95 | 3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit (3-clo-5-flophenyl)-boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,28 (s, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,36 - 7,66 (m, 8 H), 7,16 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,65 - 5,89 (m, 2 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,50 phút, 511,9 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 96 | 3-(1-(4-amino-3-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit (5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,15 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 3 H), 7,09 - 7,29 (m, 2 H), 6,79 - 6,94 (m, 1 H), 5,63 - 5,89 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,79 phút, 539,0 [M+H]+, phương pháp 6 |

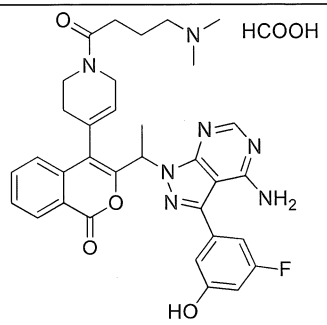
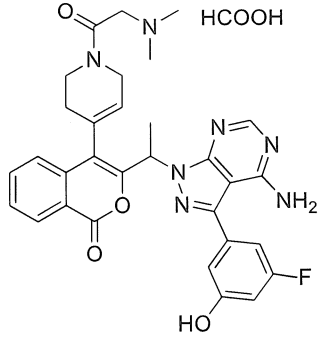
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 97 | 3-(1-(4-amino-3-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2 và axit (6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,88 - 9,07 (m, 1 H), 8,29 - 8,38 (m, 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,33 - 7,46 (m, 3 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 6,85 - 6,92 (m, 1 H), 5,64 - 5,88 (m, 1 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,95 phút, 538,9 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 98 | 3-(1-(4-amino-3-(5-flo-6-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit (5-flo-6-hydroxypyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,70 - 12,55 (bs, 1 H), 8,18 - 8,26 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,39 (m, 4 H), 7,01 - 7,21 (m, 3 H), 6,83 - 6,93 (m, 1 H), 5,63 - 5,72 (m, 1 H), 1,82 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,37 phút, 495,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 99 | 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-6-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit (5-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,66 - 11,14 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,63 (t, J=7,50 Hz, 2 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,15 (d, J=7,50 Hz, 2 H), 6,90 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,75 (q, J=7,06 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 1,85 (d, J=7,06 Hz, 3 |

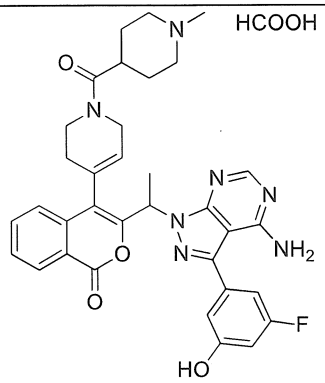
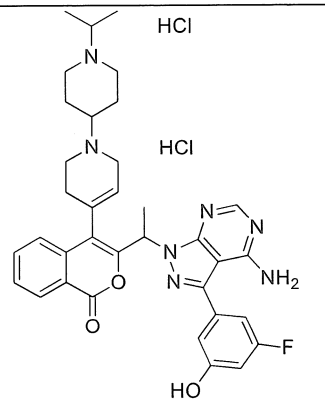
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | H). UPLC-MS: 3,17 phút, 491 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 100 | 3-(1-(4-amino-3-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit (5-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,06 (s, 2 H), 8,26 - 8,32 (m, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,70 - 7,83 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 3 H), 7,08 - 7,26 (m, 3 H), 6,83 - 6,93 (m, 1 H), 5,62 - 5,85 (m, 1 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,83 phút, 529,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 101 | 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-3-lưu huỳnh pentaflorua)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | D2a và axit 3-metoxyphenyl lưu huỳnh pentaflorua-5-boronic (Chất trung gian G17) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,57 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,68 - 7,83 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 7,29 (d, J=1,76 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,95 - 7,13 (m, 1 H), 6,89 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,60 - 5,87 (m, 1 H), 1,85 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,27 phút, 601,9 [M+H]+, phương pháp 6 |

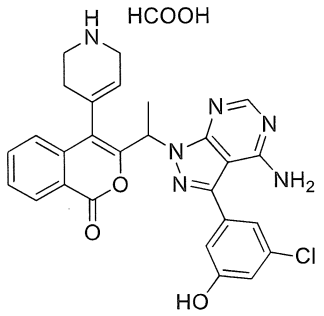
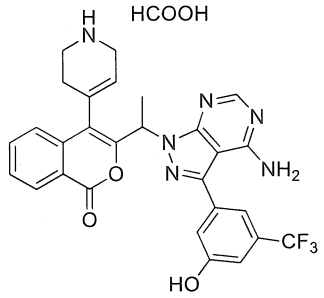
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 102 | 5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)nicotinonitril |  | Chất trung gian D2a và axit (5-cyanopyridin-3-yl)boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,86 (d, J=7,28 Hz, 3 H), 5,72 - 5,81 (m, 1 H), 6,89 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,03 - 7,48 (m, 6 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,22 (dd, J=7,78, 1,00 Hz, 1 H), 8,45 (t, J=2,01 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 9,10 (d, J=2,01 Hz, 1 H). UPLC-MS: 4,10 phút, 486,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 113 | 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D2a và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,57 - 11,91 (bs, 1 H), 8,99 - 9,39 (bs, 2 H), 8,19 - 8,24 (m, 1 H), 8,09 - 8,13 (m, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,28 - 7,67 (m, 7 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,86 - 6,94 (m, 1 H), 5,61 - 5,83 (m, 1 H), 1,85 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,38 phút, 515 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 114 | 3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflomethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4- |  | Chất trung gian D2 và axit (3-hydroxy-5-(triflomethoxy)phenyl)-boronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,33 - 7,66 (m, 5 H), 7,16 (s, m H), 7,08 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,89 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 5,73 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 1,84 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC- |

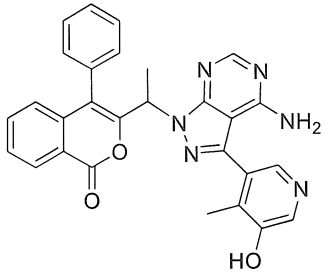
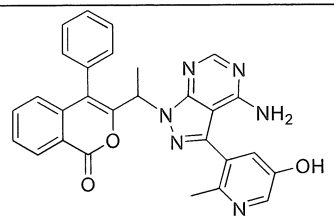
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | phenyl-1H-isocromen-1-on | | | MS: 5,11 phút, 560 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 121 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua | HCl  | Chất trung gian D18 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,35 - 10,13 (br. s., 2 H), 9,18 – 8,98 (br. s., 1 H), 8,36 – 6,63 (m, 11 H), 6,16 – 5,90 (m, 1 H), 1,04 (d, J=6,17 Hz, 3 H)UPLC-MS: 1,81 - 2,26 phút, 516 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 128 | 3-(4-amino-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-5-fluorophenol |  | Chất trung gian D20 và axit (3-flo-5-hydroxyphenyl) boronic | 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,33 - 7,58 (m, 5 H), 7,13 - 7,27 (m, 3 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 6,82 - 6,88 (m, 1 H), 6,61 - 6,70 (m, 1 H), 6,54 - 6,61 (m, 1 H), 5,02 (m, 4 H). UPLC-MS: 4,72 phút, 466 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 129 | 5-(4-amino-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4- |  | Chất trung gian D20 và 5-(1,5-dimetyl-2,4-dioxa-3- | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ□□ppm 10,07 - 10,31 (m, 1 H), 8,29 - 8,36 (m, 1 H), 8,23 - 8,26 (m, 1 H), 8,17 - 8,22 (m, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 6 H), 7,07 - 7,28 (m, 3 H), 6,49 - 6,63 (m, 1 H), 5,02 (s, 4 H). |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | d]pyrimidin-3-yl)pyridin-3-ol | | borabixyclo[3,1,0]hexan-3-yl)pyridin-3-ol | UPLC-MS: 0,87 phút, 449 [M+H]+, phương pháp 9. |
| 131 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | Chất trung gian D21 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,77-10,98 (m, 1H), 10,13-10,30 (m, 1H), 8,05-8,28 (m, 2H), 7,78-7,95 (m, 2H), 7,59-7,72 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 6,76-6,98 (m, 2H), 6,62-6,74 (m, 1H), 6,10-6,28 (m, 1H), 5,98-6,09 (m, 1H), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,30-5,47 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 2H), 3,81-4,00 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 2,53-2,93 (m, 2H), 1,80-1,99 (m, 3H). UPLC-MS: 2,98 phút, 589,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 132 | 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua |  | Chất trung gian D21 và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-ol | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,72-11,24 (m, 2H br), 8,33-8,47 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 1H), 8,06-8,20 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 2H), 7,59-7,75 (m, 3H), 7,37-7,58 (m, 3H), 6,17-6,36 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 5,38-5,41 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,27-3,46 (m, 2H), 2,76-3,03 (m, 2H), 2,53-2,68 (m, 1H), 1,82-1,99 (m, 3H). UPLC-MS: 2,05 phút, 572,0 [M+H]+, phương pháp 6. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 146 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(4-(dimetylamino)butanoyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format |  | Chất trung gian D25 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,79 - 1,92 (m, 3 H), 2,03 - 2,47 (m, 12 H), 3,54 - 4,33 (m, 4 H), 5,80 - 6,32 (m, 2 H), 6,56 - 6,98 (m, 4 H), 7,30 - 7,49 (m, 1 H), 7,52 - 7,71 (m, 1 H), 7,76 - 7,92 (m, 1 H), 8,01 - 8,35 (m, 3 H). UPLC-MS: 2,57 phút, 612,1 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 147 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(2-(dimetylamino)axetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format |  | Chất trung gian D26 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,72 - 1,96 (m, 3 H), 2,09 - 2,46 (m, 8 H), 3,07 - 3,39 (m, 2 H), 3,69 – 3,96 (m, 2 H), 4,03 – 4,47 (m, 2 H), 5,97 - 6,28 (m, 2 H), 6,45 - 7,10 (m, 4 H), 7,35 - 7,51 (m, 1 H), 7,56 - 7,71 (m, 1 H), 7,79 - 7,95 (m, 1 H), 8,05 - 8,33 (m, 3 H). UPLC-MS: 2,45 phút, 584,1 [M+H]+, phương pháp 6 |

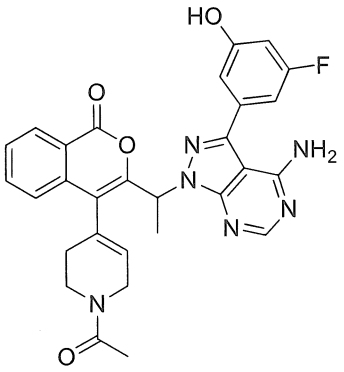
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 148 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidin-4-cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format |   | Chất trung gian D27 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,08 - 8,28 (m, 3 H), 7,80 - 7,91 (m, 1 H), 7,56 - 7,72 (m, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 1 H), 6,79 - 6,96 (m, 2 H), 6,59 - 6,71 (m, 1 H), 6,15 - 6,32 (m, 1 H), 5,94 - 6,12 (m, 1 H), 5,18 - 5,41 (m, 1 H), 4,15 - 4,37 (m, 1 H), 3,52 - 4,12 (m, 4 H), 2,76 - 2,92 (m, 2 H), 2,54 - 2,71 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,94 - 2,15 (m, 2 H), 1,87 (d, J=7,23 Hz, 2 H), 1,81 (t, J=7,23 Hz, 1 H), 1,54 - 1,74 (m, 3 H)<br>UPLC-MS: 2,53 phút, 624,1 [M+H]+, phương pháp 6. |
| 149 | 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua |   | Chất trung gian D24 và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,30 (m, 6 H), 1,72 - 2,10 (m, 3 H), 2,31 - 2,68 (m, 4 H), 2,91 - 3,20 (m, 3 H), 3,20 - 4,11 (m, 9 H), 6,00 - 6,63 (m, 2 H), 6,67 - 7,05 (m, 4 H), 7,53 - 8,23 (m, 4 H), 8,31 - 8,57 (m, 1 H), 10,17 - 10,98 (m, 2 H), 11,6 - 12,3 (m, 1 H).<br>UPLC-MS: 3,97 phút, 624,2 [M+H]+, phương pháp 11 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 152 | 3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format |  | Chất trung gian D14 và axit (3-clo-5-hydroxyphenyl) boronic | $^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,81 - 8,40 (m, 11 H), 6,04 - 6,20 (m, 1 H), 5,96 (br. s., 1 H), 2,24 - 3,26 (m, 9 H), 1,79 - 1,95 (d, 3 H). UPLC-MS: phút 2,59 phút, 515,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 153 | 3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format |  | Chất trung gian D14 và axit (3-hydroxy-5-(triflo-metyl)phenyl)boronic | 1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,12 - 8,28 (m, 11 H), 6,58 - 7,09 (m, 1 H), 5,97 (br. s., 1 H), 2,30 - 3,31 (m, 9 H), 1,79 - 1,98 (d, 3 H). UPLC-MS: phút 2,88 phút, 549,0 [M+H]+, phương pháp 6 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 159 | 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-4-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D2a và axit (5-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)boronic (Chất trung gian G23) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,85 (d, J=7,03 Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 5,70 - 5,84 (m, 1 H), 6,92 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 3 H), 7,55 - 7,68 (m, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 8,16 - 8,27 (m, 2 H), 8,40 (s, 2 H), 11,83 (br. s., 1 H). UPLC-MS: 3,30 phút, 491,0 [M+H]+, phương pháp 6 |
| 160 | 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on |  | Chất trung gian D2a và axit (5-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)boronic (Chất trung gian G24) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,82 (d, J=7,03 Hz, 4 H), 2,32 (s, 4 H), 5,65 - 5,79 (m, 1 H), 6,91 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,10 - 7,67 (m, 7 H), 7,72 - 7,83(m, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,14 (d, J=2,76 Hz, 2 H), 8,21 (dd, J=8,03, 1,00 Hz, 1 H), 9,98 (br. s., 1 H). UPLC-MS: 3,15 phút, 491,1 [M+H]+, phương pháp 6. |

Ví dụ 72

4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on

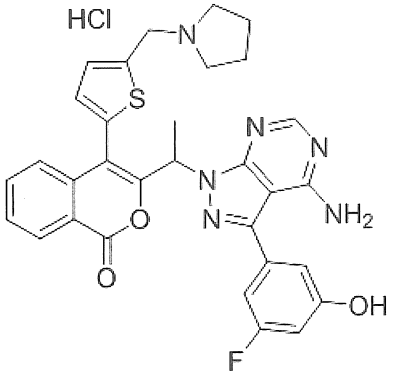


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 51 từ 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D12, 1,08 g, 1,941 mmol), axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,605 g, 3,88 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (456 mg, 43,5 %) là chất rắn màu nâu nhạt.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,02 - 10,36 (s, 1 H), 8,12 - 8,33 (m, 2 H), 7,81 - 7,99 (m, 1 H), 7,57 - 7,70 (m, 1 H), 7,37 - 7,50 (m, 1 H), 6,80 - 6,96 (m, 2 H), 6,54 - 6,71 (m, 1 H), 6,18 - 6,31 (m, 1 H), 5,97 - 6,12 (m, 1 H), 5,16 - 5,33 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 3,86 - 4,04 (m, 1 H), 3,48 - 3,82 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,01 - 2,05 (d, 3 H), 1,75 - 1,95 (m, 2 H). UPLC-MS: 3,13 phút, 540,9 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 73

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

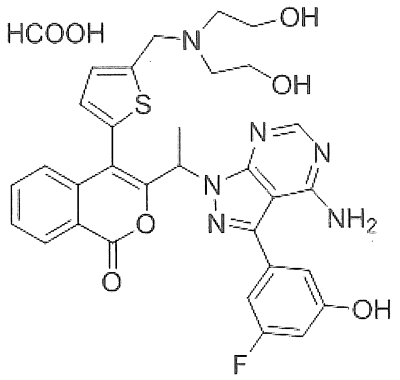


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 67 từ 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian F4, 57mg, 0,108 mmol) và pyrolidin (18,04 µl, 0,216 mmol), để tạo ra (trước khi làm khô, lượng nhỏ của dung dịch nước HCl 1M được thêm vào) hợp chất nêu ở đề mục (37,8 mg, 56,5 %) là chất rắn màu hơi trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,49 (br. s., 1 H), 10,25 (br. s., 1 H), 8,10 - 8,43 (m, 2 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 7,61 - 7,75 (m, 1 H), 7,41 (d, J=3,09 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,80 - 6,88 (m, 1 H), 6,69 (dt, J=11,03, 2,21 Hz, 1 H), 5,92 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 4,61 (br. s., 2 H), 3,44 (m, 2 H), 3,10 (br. s., 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,70 - 1,95 (m, 7 H). UPLC-MS: 2,62 phút, 582,9 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 74

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((bis(2-hydroxyetyl)amino)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on, format



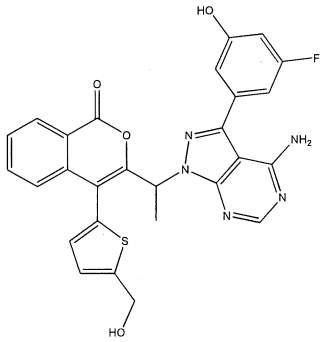

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 67 từ 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian F4, 60 mg, 0,114 mmol) và 2,2'-azanediyldiEtanol (23,92 mg, 0,227 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3 mg, 3,98 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 9,68 - 10,01 (m, 1 H), 8,22 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,77 - 7,92 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,46 (br. s., 1 H), 7,16 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,83 (d, J=8,82 Hz, 1 H),

6,67 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 5,93 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 5,38 (br. s., 2 H), 4,70 (br. s., 2 H), 3,82 (br. s., 4 H), 3,32 (s, 2 H), 1,85 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 2,40 phút, 616,9 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 75

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(hydroxymetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on

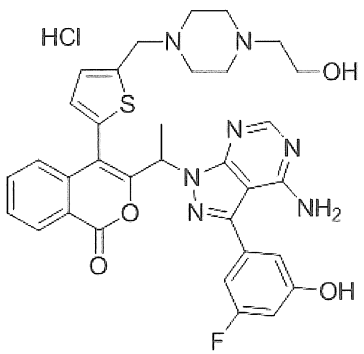


Hợp chất nêu ở đề mục được tách trong quá trình thử nghiệm để tạo ra ví dụ 74, cụ thể là được thu hồi trong bước cuối tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh là chất được rửa giải thứ hai (8,5 mg, 14,1 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 8,14 (m, 2 H), 7,76 - 7,94 (m, 1 H), 7,47 - 7,71 (m, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,89 - 6,93 (m, 1 H), 6,79 - 6,87 (m, 1 H), 6,56 - 6,76 (m, 1 H), 5,76 - 6,09 (m, 1 H), 5,34 - 5,65 (m, 1 H), 4,52 - 4,78 (m, 2 H), 1,88 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,43 phút, 529,9 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 76

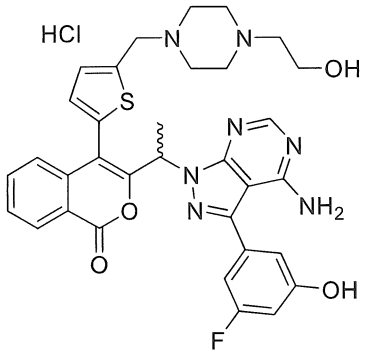
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 67, từ 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian F4, 60 mg, 0,114 mmol) và 2-(piperazin-1-yl)Etanol (29,6 mg, 0,227 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (48,6 mg, 63,0 %) là chất rắn màu hơi trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,85 - 10,43 (m, 1 H), 8,09 - 8,32 (m, 2 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 6,96 - 7,11 (m, 1 H), 6,81 - 6,96 (m, 2 H), 6,61 - 6,76 (m, 1 H), 5,85 - 6,04 (m, 1 H), 3,45 - 3,83 (m, 10 H), 3,21 (br. s., 4 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 2,66 phút, 642,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 76a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 76b (đồng phân đối ảnh 2) 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 76, 0,040 g) được hòa tan trong Etanol/metanol 1/1 (4 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5um; Pha động: n-hexan/(Etanol+ 0,1% isopropylamin) 80/20 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 17 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 300 µl; Nạp: 3 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô và được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 ($H_2O$ + 0,1% HCOOH : $CH_3CN$ + 0,1% HCOOH = 95 : 5 đến 50 : 50); phần còn lại được xử lý bằng HCl 1,25M trong MeOH và được cho bay hơi đến khô để tạo ra ví dụ 76a (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 12 mg, 0,0168 mmol). HPLC bất đối

xứng (Phương pháp A16): Rt = 12,1 phút, ee > 99%.

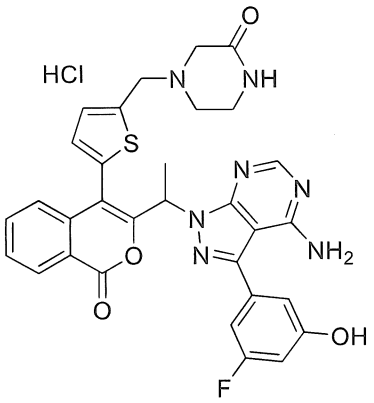
$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,27 (br. s., 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,66 (t, 1 H), 6,94 - 7,52 (m, 5 H), 6,91 (s, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,67 - 6,74 (m, 1 H), 5,96 (q, 1 H), 4,75 - 5,50 (m, 1 H), 3,56 - 4,22 (m, 10 H), 3,06 - 3,37 (m, 4 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,65 phút, 642,2 [M+H]+, phương pháp 13.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô và được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 ($H_2O$ + 0,1% HCOOH : $CH_3CN$ + 0,1% HCOOH = 95 : 5 đến 50 : 50); phần còn lại được xử lý bằng HCl 1,25M trong MeOH và được cho bay hơi đến khô để tạo ra ví dụ 76b (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,014 g, 0,0196 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A16): Rt = 14,6 phút, ee > 99%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,26 (br. s., 1 H), 8,19 - 8,26 (m, 2 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 6,94 - 7,52 (m, 5 H), 6,89 - 6,93 (m, 1 H), 6,82 - 6,88 (m, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 1 H), 5,96 (q, 1 H), 4,75 - 5. 55 (m, 1 H), 3,48 - 4,30 (m, 10 H), 3,07 - 3,36 (m, 4 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,65 phút, 642,2 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 77

4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperazin-2-on hydroclorua



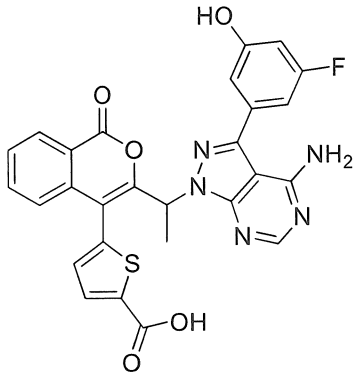

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 67, từ 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian F4, 60 mg, 0,114 mmol) và piperazin-2-on (22,77 mg, 0,227 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn

(29,8 mg, 40,4 %) là chất rắn màu hơi trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,27 (br. s., 1 H), 8,15 - 8,59 (m, 3 H), 7,57 - 7,98 (m, 2 H), 7,41 (br. s., 1 H), 6,79 - 7,30 (m, 4 H), 6,54 - 6,75 (m, 1 H), 5,96 (q, J=7,06 Hz, 1 H), 4,59 (br. s., 2 H), 3,46 (br. s., 6 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,11 phút, 612,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 78

Axit 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carboxylic

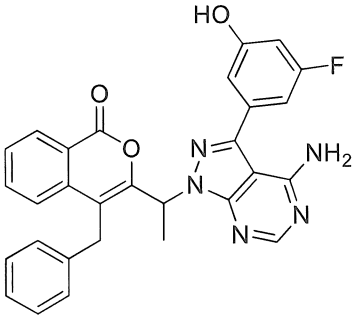



5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-carbaldehyt (Chất trung gian F4, 19 mg, 0,036 mmol) được hòa tan trong 2-metyl-2-buten (300 µl, 2,83 mmol) và t-Butanol (0,5 ml), sau đó dung dịch của $NaClO_2$ (32,6 mg, 0,360 mmol) và $K_2H_2PO_4$ (49,0 mg, 0,360 mmol) trong 0,5 ml nước được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 2 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm dung dịch nước HCl 2M (1ml) và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 30g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, 40,9 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,87 - 13,46 (bs, 1 H), 9,96 - 10,54 (bs, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,77 - 7,87 (m, 1 H), 7,59 - 7,72 (m, 2 H), 7,13 (m, 4 H), 6,91 (s, 1 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 6,59 - 6,71 (m, 1 H), 5,75 - 6,06 (m, 1 H), 1,87 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,52 phút, 543,9 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 79

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on

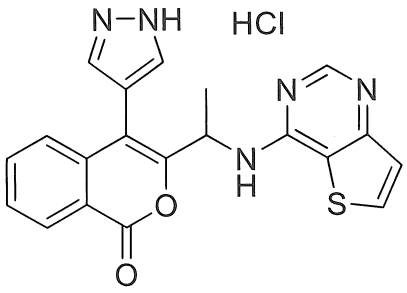


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 51 từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian D15, 45 mg, 0,086 mmol), axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (26,8 mg, 0,172 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 19,8 %) là chất rắn màu nâu nhạt.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,06 (s, 1 H), 8,14 - 8,27 (m, 2 H), 7,70 - 7,81 (m, 1 H), 7,38 - 7,63 (m, 2 H), 7,02 - 7,12 (m, 3 H), 6,89 - 6,98 (m, 2 H), 6,84 - 6,89 (m, 1 H), 6,75 - 6,82 (m, 1 H), 6,59 - 6,69 (m, 1 H), 6,21 - 6,45 (m, 1 H), 4,12 - 4,43 (m, 2 H), 1,68 - 1,96 (d, 3 H). UPLC-MS: 4,22 phút, 507,9 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 80

4-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

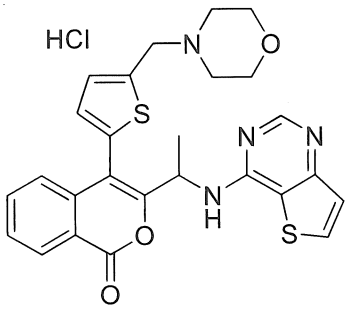


3-(1-aminoetyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua (Chất trung gian E4, 62 mg, 0,189 mmol), 4-clothieno[3,2-d]pyrimidin (45,1 mg, 0,264 mmol), TEA (0,092 ml, 0,661 mmol) được cho phản ứng trong t-BuOH (1,1 ml) ở 85°C trong 2 giờ và 90°C trong 4 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm HCl 1M$_{aqueous}$ (2 ml) và được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo sử dụng cột SNAP C18 60g của Biotage với gradient của nước và Axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24 mg, 29,8 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,08 (br. s., 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,46 (d, *J*=5,29 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,82 (m, 3 H), 7,62 (t, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,22 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 5,32 (t, *J*=6,84 Hz, 1 H), 1,60 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,63 phút, 390,0 [M+H]+, phương pháp 9

Ví dụ 81

4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

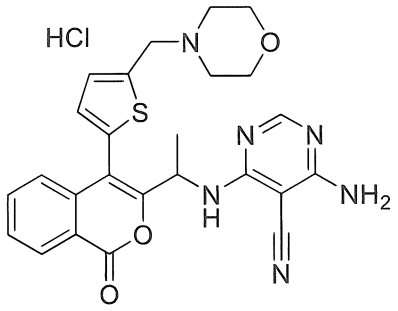



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 80, từ 3-(1-aminoetyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua (Chất trung gian E3, 80 mg, 0,180 mmol) và 4-clothieno[3,2-d]pyrimidin (43,1 mg, 0,253 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, 53,3 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,12 - 11,64 (bs, 1 H), 9,50 - 9,92 (bs, 1 H), 8,79 (br. s., 1 H), 8,38 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 1 H), 7,39 - 7,56 (m, 2 H), 7,33 (m 1 H), 7,22 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,27 (t, 1 H), 4,65 (br. s., 2 H), 3,68 - 4,13 (m, 4 H), 3,15 (m, 4 H), 1,62 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 6,38 phút, 504,9 [M+H]+, phương pháp 8.

Ví dụ 82

4-amino-6-((1-(4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril hydroclorua

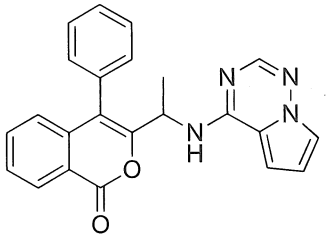


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 80, từ 3-(1-aminoetyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua (Chất trung gian E3, 60 mg, 0,135 mmol) và 4-amino-6-clopyrimidin-5-cacbonitril (29,3 mg, 0,189 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, 5,6 %) là chất rắn màu hơi vàng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,24 (br. s., 1 H), 8,22 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,14 (br. s., 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,83 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,50 Hz, 3 H), 7,49 (d, J=3,09 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 5,11 (t, J=6,84 Hz, 1 H), 4,63 (br. s., 2 H), 4,00 (d, J=11,91 Hz, 2 H), 3,78 (d, J=7,50 Hz, 2 H), 3,32 (d, J=11,91 Hz, 2 H), 3,12 (br. s., 2 H), 1,49 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,87 phút, 488,9 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 83

4-phenyl-3-(1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on

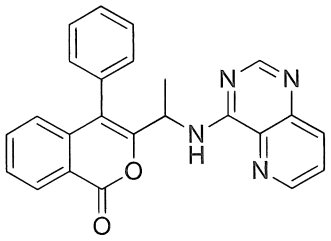


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 80, từ 3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian E2, 50 mg, 0,166 mmol) và 4-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (35,6 mg, 0,232 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50,3 mg, 79 %) là chất rắn màu hơi trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,53 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,72 - 7,87 (m, 2 H), 7,45 - 7,66 (m, 6 H), 7,39 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=3,97 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 6,47 - 6,69 (m, 1 H), 5,01 (t, J=7,06 Hz, 1 H), 1,52 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,15 phút, 383,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 84

4-phenyl-3-(1-(pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on

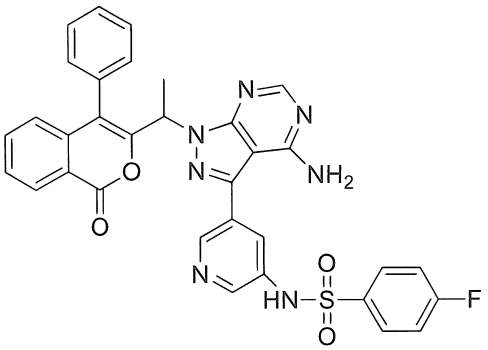


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 80, từ 3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (Chất trung gian E2, 50 mg, 0,166 mmol) và 4-clopyrido[3,2-d]pyrimidin (38,4 mg, 0,232 mmol) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,2 mg, 3,4 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,81 - 9,08 (m, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 8,10 - 8,24 (m, 2 H), 7,91 (dd, J=8,38, 3,97 Hz, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 7,45 - 7,64 (m, 5 H), 7,41 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,11 (t, J=7,06 Hz, 1 H), 1,60 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,13 phút, 395,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 87

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)pyridin-3-yl)-4-fluorobenzenesulfonamit



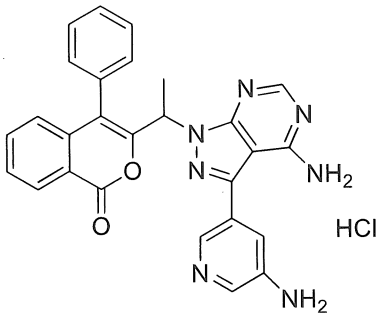
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52 từ 4-flo-N-(5-(trimetylstannyl)pyridin-3-yl)benzenesulfonamit (Chất trung gian G9, 98 mg, 0,236 mmol) và 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 60 mg, 0,118 mmol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 17,4 %) là chất rắn màu trắng

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,94 (br. s., 1 H), 8,50 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 2 H), 7,81 - 7,96 (m, 3 H), 7,73 - 7,80 (m,

3 H), 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 5 H), 7,12 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 5,77 (q, J=7,06 Hz, 1 H), 1,85 (d, J=7,06 Hz, 4 H). UPLC-MS: 1,13 phút, 634 [M+H]+, phương pháp 9.

Ví dụ 88

3-(1-(4-amino-3-(5-aminopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua

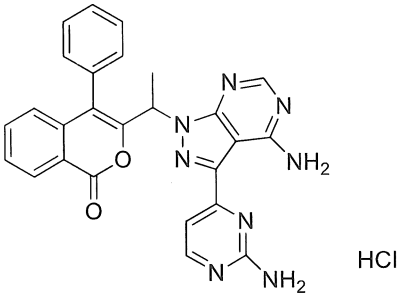



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 80 mg, 0,157 mmol) và tert-butyl 5-(trimetylstannyl)pyridin-3-ylcarbamat (Chất trung gian G10, 112 mg, 0,314 mmol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, 0,029 mmol, 18,74 % yield) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,01 - 8,28 (m, 4 H), 7,76 (d, J=14,11 Hz, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 3 H), 7,14 (m, 1 H), 6,90 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 6,47 - 6,80 (m, 1 H), 5,78 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 1,85 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 0,80 phút, 476 [M+H]+, phương pháp 9.

Ví dụ 89

3-(1-(4-amino-3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua



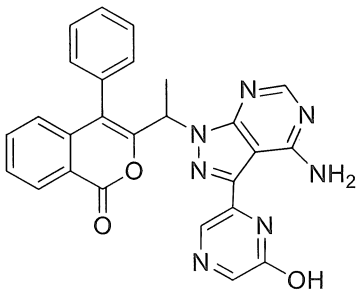

Thêm vào dung dịch của Triphenylphosphin (16,48 mg, 0,063 mmol) trong

dioxan khô (6 mL), 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 80 mg, 0,157 mmol), đồng(I) iodua (5,98 mg, 0,031 mmol), 4-trimetylstannyl-2-amino-bis (tertbutylcarbamat)-pyrimidin (Chất trung gian G11, 144 mg, 0,314 mmol), Bis(dibenzylideneacetone)paladi(0) (18,06 mg, 0,031 mmol) và lithi clorua (19,98 mg, 0,471 mmol).Nitơ được sục vào dung dịch trong 10 phút, dung dịch được gia nhiệt đến 80 °C và được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm và sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 10 g của Biotage rửa giải với gradient của DCM và Etanol tạo ra chất rắn màu vàng. Hợp chất này được hòa tan trong 4M HCl trong 1,4 Dioxan và được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ và sau đó sản phẩm được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột C18 10g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); (Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,6 mg, 7,5 %) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,51 - 8,71 (bs, 1 H), 8,39 - 8,49 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,72 - 7,87 (m, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,31 - 7,50 (m, 4 H), 7,19 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,68 - 5,85 (m, 1 H), 4,27 - 4,39 (m, 1 H), 1,89 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,91 phút, 477 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 90

3-(1-(4-amino-3-(6-hydroxypyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

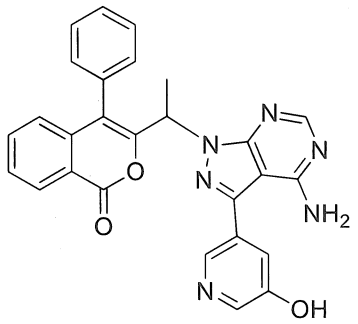



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 89 từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 120 mg, 0,236 mmol) và 2-metoxy-6-(tributylstannyl)pyrazin (188 mg, 0,471 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 36,8%) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,85 (s, 1 H), 8,11 - 8,23 (m, 3 H), 7,86 - 7,96 (m, 1 H), 7,68 - 7,80 (m, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,33 - 7,46 (m, 3 H), 7,12 - 7,24 (m, 1 H), 6,80 - 6,91 (m, 1 H), 5,65 - 5,80 (m, 1 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H). UPLC-MS: 4,08 phút, 478 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 91

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 89 từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 804 mg, 1,579 mmol) và 3-metoxy-5-(tributylstannyl)pyridin (1257 mg, 3,16 mmol) ở 120 °C qua đêm. Dung môi được loại bỏ, và sản phẩm được tinh sạch bằng cột Si 25g của Biotage với gradient của DCM và EtOH tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (500 mg).

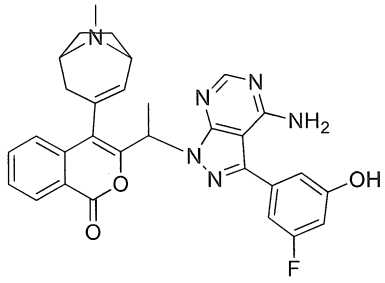
Chất này được hòa tan trong DCM khô (10 mL), 1M $BBr_3$ trong DCM (24 ml) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Sau đó, dung dịch được làm mát đến 0 °C và etanol khô (10 ml) được thêm vào. Dung môi được cho bay hơi và sau đó sản phẩm được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); (Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. Sau đó, sản phẩm được hòa tan trong hỗn hợp của DCM (100 ml) và EtOH (5 ml) và dung dịch được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM (5 x 50 ml). Các pha hữu cơ được thu lại, được làm khô và dung môi được cho bay hơi đến khô tạo ra sản phẩm mong muốn là hợp chất nêu ở đề mục (331 mg, 0,695 mmol, hiệu suất 68,4 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,21 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H),

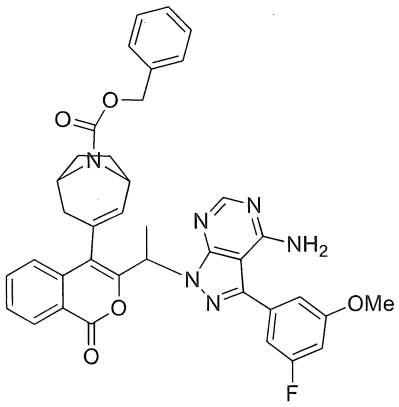
7,75 (t, J=7,50 Hz, 2 H), 7,61 (t, J=7,50 Hz, 2 H), 7,51 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,12 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,88 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 6,67 - 6,83 (bs, 1 H), 5,69 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 1,83 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,40 phút, 477 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 92

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



Bước a. Benzyl 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả để tổng hợp chất trung gian D1, từ 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 52,4 mg, 0,202 mmol) và benzyl 3-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (Chất trung gian C40, 100 mg, 0,202 mmol) để tạo ra Benzyl 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (125 mg, 0,186 mmol, hiệu suất 92 %) là chất rắn màu vàng.

UPLC-MS: 1,28 phút, 673 [M+H]+, phương pháp 9

Bước b.

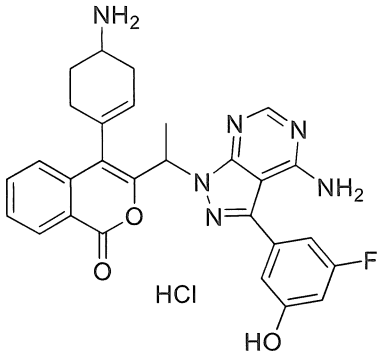
Thêm vào dung dịch của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)-1H-isocromen-1-on (80 mg, 0,149 mmol) trong IPrOH (10 ml) và dung dịch nước HCl (1 ml), Pd/C 5 % ướt (10 mg, 0,149 mmol). Huyền phù thu được tách trong áp suất giảm và bình được nạp hydro (101,325 Kpa (1 atm)) trong 10 phút. Sau đó, chất xúc tác được lọc ra và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Hợp chất thô được hòa tan trong DCM khô (5 ml), N-isopropyl-N-metylpropan-2-amin (0,023 ml, 0,149 mmol), trioxan (0,031 ml, 0,297 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, natri triaxetoxyborohydrit (94 mg, 0,446 mmol) và axit axetic (0,026 ml, 0,446 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy thêm 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh sạch được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); (Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) tạo ra 40 mg bột màu trắng.

Vật liệu này được hòa tan trong DCM (3 ml) và 1 M $BBr_3$ trong DCM (1,448 ml) được thêm vào và dung dịch được khuấy trong 4 giờ. Sau đó, phản ứng được làm mát đến 0 °C và EtOH (1 ml) được thêm vào. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng C18 sắc kí cột nhanh (($H_2O$/ACN)) 95:5 +0,1% HCOOH}:{(ACN/$H_2O$) 95:5 + HCOOH 0,1 %} từ 100:0 đến 0:100 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 31,2 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,06 - 10,65 (bs, 2 H), 6,61 - 8,42 (m, 11 H), 6,23 - 6,45 (m, 1 H), 5,85 - 6,12 (m, 1 H), 4,03 - 4,53 (m, 2 H), 1,79 - 3,31 (m, 9 H). UPLC-MS: 2,46 phút, 539,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 103

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-aminoxyclohex-1-en-1-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

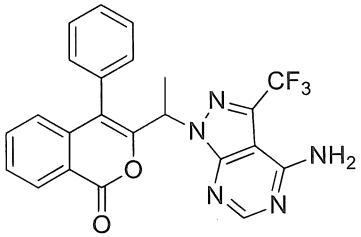


Thêm vào dung dịch của 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 81 mg, 0,311 mmol) trong DMF khô (4 ml), kali cacbonat (86 mg, 0,622 mmol) và huyền phù được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, benzyl (4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)xyclohex-3-en-1-yl)carbamat (chất trung gian **C32**, 150 mg, 0,311 mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở 60 °C trong 2 giờ. Sau đó, DMF được loại bỏ và sản phẩm được tinh sạch bằng Cột Si 10 g của Biotage với gradient của DCM và EtOH. Vật liệu được thu hồi (37 mg) được cho phản ứng với bo tribromua 1M trong DCM (0,280 ml) trong DCM khô (4 ml) trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm sau đó sản phẩm được tinh sạch qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); (Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, hiệu suất 34,8 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,21 (m, 1 H), 6,55 - 8,44 (m, 13 H), 6,00 - 6,42 (m, 1 H), 5,94 (br s, 1 H), 1,66 - 2,84 (m, 10 H). UPLC-MS: 2,29 phút, 513,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 104

3-(1-(4-amino-3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



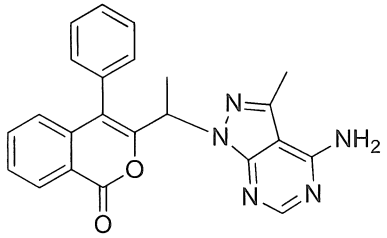
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1 sử dụng 3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G16, 45 mg, 0,222

mmol) 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 72,9 mg, 0,222 mmol). để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 15,0 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,03 - 8,29 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 6,89 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,59 - 5,88 (m, 1 H), 1,82 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,79 phút, 452,03 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 105

3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

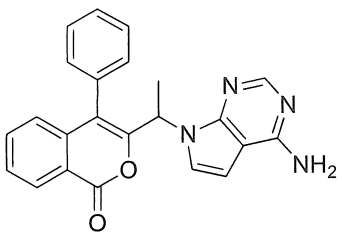


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1, sử dụng 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 100 mg, 0,304 mmol) và 3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-amin (45,3 mg, 0,304 mmol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, hiệu suất 16,6%) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,22 (m, 3 H), 8,15 (s, 1 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,32 - 7,50 (m, 3 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 6,89 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 5,48 - 5,71 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 1,78 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,42 phút, 398 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 106

3-(1-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



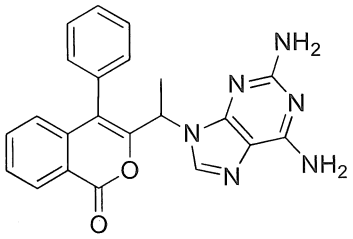
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1 sử dụng 3-

(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 50 mg, 0,15 mmol), 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (30,6 mg, 0,23 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 28 %).

$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,30 (dd, *J*=7,94, 0,88 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,57 (d, *J*=7,94 Hz, 2 H), 7,45 (d, *J*=3,53 Hz, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,01 (dd, *J*=14,11, 7,94 Hz, 2 H), 6,64 (d, *J*=3,97 Hz, 1 H), 5,80 (q, *J*=7,06 Hz, 1 H), 1,78 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,66 phút, 383 [M+H]+, phương pháp 4.

Ví dụ 107

3-(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

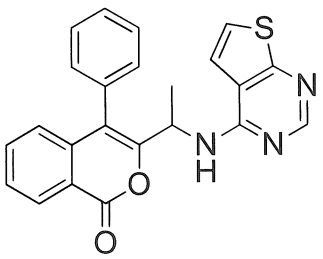



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 1 từ 3-(1-brometyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C7, 50 mg, 0,15 mmol) và 9H-purine-2,6-diamin (34 mg, 0,23 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 mg, 31 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,21 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,73 - 7,85 (m, 1 H), 7,49 - 7,70 (m, 5 H), 7,42 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 6,65 (br. s., 2 H), 5,57 (s, 2 H), 5,20 (q, *J*=7,35 Hz, 1 H), 1,74 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,61 phút, 399 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 108

4-phenyl-3-(1-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on

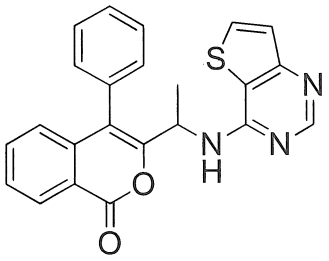


3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (chất trung gian E2 50 mg, 0,166 mmol), 4-clothieno[2,3-d]pyrimidin (36,8 mg, 0,215 mmol), trietylamin (0,046 ml, 0,331 mmol) được cho phản ứng trong 2-metylpropan-2-ol (1 ml) ở 80°C trong 6 giờ và ở 50°C trong 60 giờ. 4-clothieno[2,3-d]pyrimidin (5,7 mg, 0,033 mmol), trietylamin (0,09 ml, 0,066 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được cho phản ứng ở 90°C trong 4 giờ. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31 mg, 47 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,17 - 8,31 (m, 3 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 7,47 - 7,63 (m, 6 H), 7,39 (d, $J$=6,62 Hz, 1 H), 6,94 (d, $J$=7,94 Hz, 1 H), 5,02 (t, $J$=7,06 Hz, 1 H), 1,54 (d, $J$=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 5,10 phút, 400 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 109

4-phenyl-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on



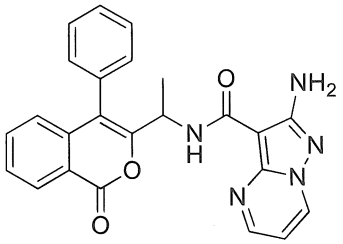

3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (chất trung gian E2, 50 mg, 0,166 mmol), 4-clothieno[3,2-d]pyrimidin (36,8 mg, 0,215 mmol), trietylamin (0,046ml, 0,331 mmol) được cho phản ứng trong 2-metylpropan-2-ol (1 ml) ở 50°C trong 24 giờ và ở 80°C trong 27 giờ. 4-clothieno[2,3-d]pyrimidin (5,7 mg, 0,033 mmol), trietylamin (0,09 ml, 0,066 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được cho phản ứng ở 90°C trong 4 giờ. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, 50 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,27 - 8,37 (m, 2 H), 8,17 - 8,24 (m, 1 H), 8,06 - 8,15 (m, 1 H), 7,68 - 7,83 (m, 1 H), 7,49 - 7,65 (m, 5 H), 7,28 - 7,45 (m, 2

H), 6,85 - 7,01 (m, 1 H), 4,84 - 5,09 (m, 1 H), 1,40 - 1,58 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,84 phút, 400 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 110

2-amino-N-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit

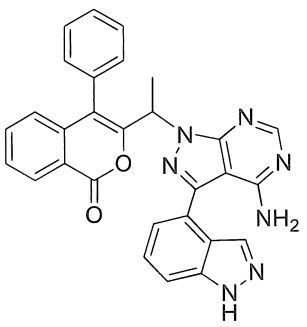


3-(1-aminoetyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua (chất trung gian E2, 50 mg, 0,166 mmol), axit 2-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylic (32,5 mg, 0,182 mmol), HOBt (30,4 mg, 0,199 mmol), HBTU (17,25 mg, 0,033 mmol) và DIPEA (61,0 µl, 0,349 mmol) được cho phản ứng trong DCM (1 ml) ở RT trong 18 giờ. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 28 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,86 - 8,97 (m, 1 H), 8,48 - 8,62 (m, 1 H), 8,19 - 8,31 (m, 1 H), 7,97 - 8,12 (m, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H), 7,46 - 7,66 (m, 5 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 6,98 - 7,09 (m, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 4,70 - 5,02 (m, 1 H), 1,32 - 1,57 (d, 3 H). UPLC-MS: 4,29 phút, 426 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 112

3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

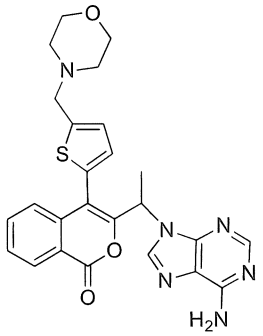


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 52 từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 50 mg, 0,098 mmol), và 4-(trimetylstannyl)-1H-indazole (Chất trung gian G19, 41,4 mg, 0,147 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 mg, 39 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 13,30 (s, 1 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 8,04 - 8,12 (m, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 7,35 - 7,68 (m, 7 H), 7,25 - 7,34 (m, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 1 H), 6,82 - 6,96 (m, 1 H), 5,67 - 5,82 (m, 1 H), 1,68 - 1,97 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,92 phút, 500 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 115

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on



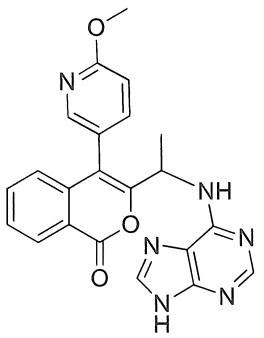
3-(1-brometyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (chất trung gian C16, 52 mg, 0,113 mmol), N6,N6-bis(tert-Butoxycacbonyl)-adenine (74,1 mg, 0,221 mmol), $K_2CO_3$ (30,5 mg, 0,221 mmol) được cho phản ứng trong DMF (0,5 ml) ở 80°C. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 30g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) và vật liệu được thu hồi sau đó được xử lý bằng HCl 37% trước khi bay hơi để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh sạch tiếp bằng sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 12g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, 69 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,07 - 11,37 (bs, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,21 (d, $J$=7,50 Hz, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 1 H), 7,62 - 7,72 (m, 1 H), 7,52 (d, $J$=2,65 Hz, 1 H), 7,29 (d, $J$=3,09 Hz, 1 H), 7,22 (d, $J$=7,94 Hz, 1 H), 5,68 (d, $J$=7,06 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,01 (m, 4 H), 3,81 (m, 4 H), 3,28 - 3,40 (m, 4

H), 3,15 (m, 4 H), 1,92 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,49 phút, 489 [M+H]+, phương pháp 3.

Ví dụ 116

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on

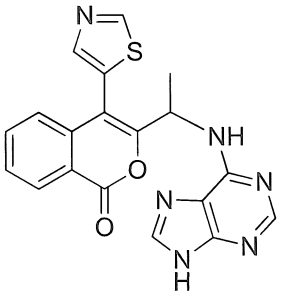


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21, từ tert-Butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (82 mg, 0,172 mmol) và 3-(1-brometyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C17, 100 mg, 0,194 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 45,9 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,00 - 9,40 (bs, 1 H), 8,46 (br. s., 2 H), 8,14 - 8,35 (m, 2 H), 7,72 - 7,96 (m, 2 H), 7,63 (m, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 5,08 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 1,42 - 1,73 (m, 3 H). UPLC-MS: 3,757 phút, 415 [M+H]+, phương pháp 3

Ví dụ 117

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on



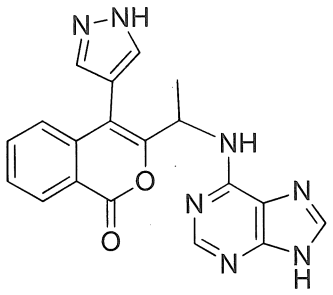
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21 từ tert-Butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (169 mg, 0,353 mmol) và 3-(1-brometyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C12, 108 mg, 0,321 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, 17,7 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,55 (br. s., 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,45 -

8,64 (m, 2 H), 8,21 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,84 (t, *J*=7,72 Hz, 1 H), 7,65 (t, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 1,62 (d, *J*=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,14 phút, 391 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 122

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on

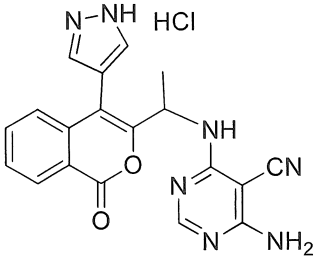


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 43, từ 3-(1-aminoetyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua (chất trung gian E4, 50 mg, 0,152 mmol) 6-clo-9H-purine (35,3 mg, 0,229 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 mg, 30,4 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,13 - 9,44 (bs, 1 H), 8,52 (d, J=12,79 Hz, 2 H), 8,16 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,73 - 7,88 (m, 3 H), 7,58 (m, 1 H), 7,19 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,07 - 5,40 (m, 1 H), 1,54 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,60 phút, 374 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 123

4-amino-6-((1-(1-oxo-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-3-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril hydroclorua

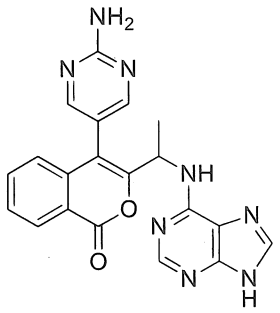


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 43, từ 3-(1-aminoetyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua (chất trung gian E4, 50 mg, 0,152 mmol) 4-amino-6-bromopyrimidin-5-cacbonitril (39,4 mg, 0,198 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 mg, 30,4 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,19 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,77 (m, 4 H), 7,60 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,41 (br. s., 2 H), 7,20 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 5,12 (t, J=6,84 Hz, 1 H), 1,44 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,84 phút, 374 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 124

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-isocromen-1-on

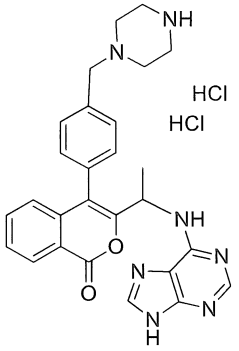


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21 từ tert-butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (25,8 mg, 0,054 mmol) 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-3-(1-brometyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian C34, 17 mg, 0,094 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, 35,6 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,18 - 9,44 (bs, 1 H), 8,29 - 8,55 (m, 4 H), 8,19 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 6,81 - 7,43 (m, 3 H), 4,95 - 5,24 (m, 1 H), 1,60 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 3,28 phút, 401 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 126

3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua



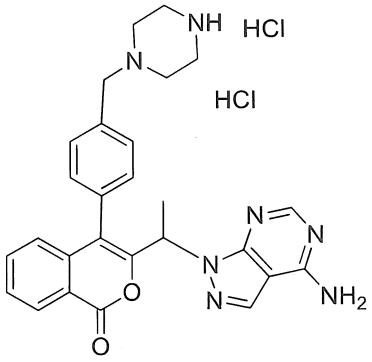
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 21 từ tert-

butyl 9-trityl-9H-purin-6-ylcarbamat (130 mg, 0,273 mmol) tert-butyl 4-(4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylat (chất trung gian C35, 17 mg, 0,094 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22,8 mg, 17,7 %).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,98 - 9,32 (m, 1 H), 8,33 (br. s., 1 H), 8,22 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,51 - 7,85 (m, 5 H), 7,45 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 4,86 - 5,25 (m, 1 H), 2,84 - 3,24 (m, 10 H), 1,56 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,48 phút, 482 [M+H]+, phương pháp 7.

Ví dụ 127

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



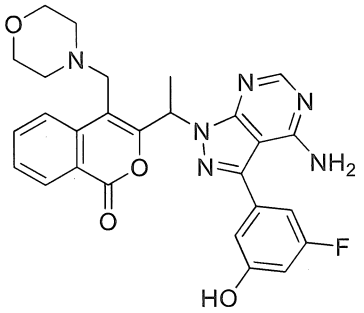

tert-butyl 4-(4-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzyl)piperazine-1-carboxylat (chất trung gian C35, 60 mg, 0,114 mmol), 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (30,7 mg, 0,228 mmol), và $K_2CO_3$ (31,4 mg, 0,228 mmol) được khuấy trong DMF (0,7 ml) ở 80°C trong 3 giờr. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 1M (1 ml) và được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo với cột SNAP C18 SNAP 60g của Biotage (Pha A, nước 95%, ACN 5%, axit formic 0,1%); Pha B ACN 95%, nước 5%, axit formic 0,1%). Các phần thu được được thêm dung dịch nước HCl 37% (1 ml) và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 44 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,49 (br s, 0,5 H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,12 (br s, 0,5 H), 8,09 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,80-7,62 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1,5H), 7,25-7,23 (m, 0,5 H) 6,90-6,88 (d, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), , 1,81 (t, 3H). UPLC-MS: 3,78 phút, 482 [M+H]+, phương pháp 3.

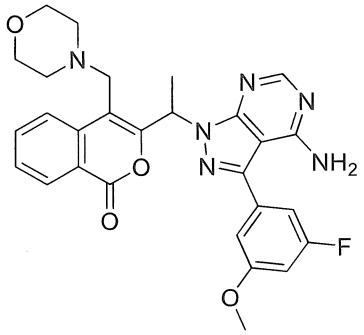
Ví dụ 130

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on



Bước1. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on



3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (chất trung gian G1, 0,135 g, 0,521 mmol) và kali cacbonat (0,206 g, 1,498 mmol) được trộn trong DMF (5 ml) và được khuấy ở RT trong 10 phút. Sau đó dung dịch của 3-(1-brometyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (chất trung gian C48, 0,215 g, 0,496 mmol) trong DMF (5 ml) được thêm vào và hỗn hợp được đun ở 70 °C trong 3 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm HCl 1M (2 ml) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 của Biotage ($H_2O$ : $CH_3CN$ = 80 : 20 đến 100% $CH_3CN$, với 0,1% HCOOH) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on (0,033 g).

UPLC-MS: 0,74 phút, 531,4 [M+H]+, phương pháp 14.

Bước2.

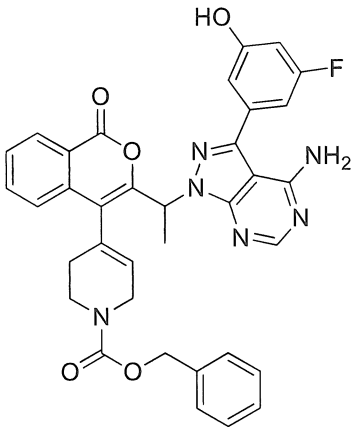
Thêm vào dung dịch của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on (0,033 g) trong DCM khô (2 ml), 1M $BBr_3$ trong DCM (0,93 ml, 0,93 mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng for 2,5 giờ. Dung dịch được làm mát đến 0°C và etanol

(8 ml) được thêm vào. Dung dịch được cho bay hơi đến khô và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trong cột silic đioxit-NH (DCM đối với DCM : MeOH = 90 : 10) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục là chat rắn màu cam nhạt (5 mg).

$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,80 - 7,85 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 6,90 - 6,93 (m, 1 H), 6,86 - 6,90 (m, 1 H), 6,63 (dt, 1 H), 6,54 (q, 1 H), 3,66 - 4,01 (m, 2 H), 3,49 - 3,56 (m, 4 H), 2,41 - 2,48 (m, 4 H), 1,98 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,66 phút, 517,4 [M+H]+, phương pháp 14.

Ví dụ 133

benzyl 4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

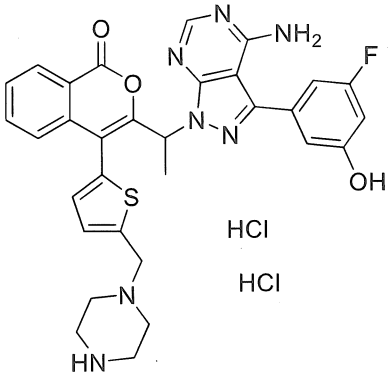



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 51, từ benzyl 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Chất trung gian D22, 334 mg, 0,515 mmol) và axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (161 mg, 1,030 mmol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (190 mg, 58,3 %) là chất rắn màu hơi vàng.

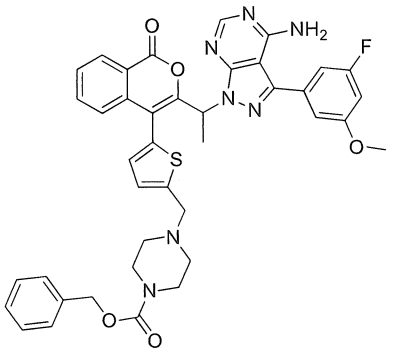
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,23 (br. s., 1 H), 8,02 - 8,50 (m, 3 H), 7,56 - 7,92 (m, 3 H), 7,38 (br. s., 1 H), 6,75 - 7,26 (m, 4 H), 6,57 - 6,73 (m, 1 H), 5,93 (q, J=7,06 Hz, 1 H), 4,56 (br. s., 2 H), 3,43 (br. s., 7 H), 1,84 (d, J=7,06 Hz, 3 H). UPLC-MS: 4,87 phút, 633,0 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 134

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperazin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua




Bước a. benzyl 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperazine-1-carboxylat




Benzyl 4-((5-(3-(1-hydroxyetyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl) piperazine-1-carboxylat (Chất trung gian B38, 903 mg, 1,790 mmol) được hòa tan trong 20 ml khô sau đó tribromophosphin 1M trong DCM (2684 µl, 2,68 mmol) được thêm từ từ vào. Hỗn hợp được khuấy ở RT. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm 60 ml dung dịch muối $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM (100 ml). Các pha được phân tách để lại pha hữu cơ dạng sữa. 30 ml ACN được thêm vào và dung dịch trở lên trong. Hỗn hợp được cô đặc đến khô để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Trong lọc 30 ml khác, 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (chất trung gian G1, 510 mg, 1,969 mmol) và kali cacbonat (742 mg, 5,37 mmol) được tạo huyền phù trong 10 ml DMF và hỗn hợp được đun ở 60 C for 15 phút trước khi thêm bromua được hòa tan trong 5 ml DMF khô. Phản ứng được khuấy thêm một giờ ở RT sau đó phản ứng được ngừng bằng $NaHCO_3$aq (40 ml) và được chiết bằng DCM (80 ml) sau đó được cô đặc để tạo ra chất rắn màu nâu, chất này được tinh sạch bằng sắc kí, được rửa giải bằng DCM:MeOH để tạo ra benzyl 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-

metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperazine-1-carboxylat (460 mg, 0,617 mmol, hiệu suất 34,5 %) là chất rắn màu nâu.

UPLC-MS: 1,99 phút, 746,09 [M+H]+, phương pháp 10.

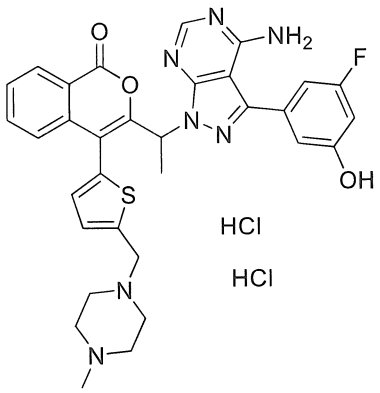
Bước b.

Trong bình đáy tròn 250ml được trang bị viên khuấy từ, benzyl 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperazine-1-carboxylat (460 mg, 0,617 mmol) được tạo huyền phù trong 20 ml diclometan khô, sau đó tribromoboran 1M trong DCM (5 ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở RT. MeOH (15 ml) và HCl 1M (5 ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút sau đó các dung môi hữu cơ được cho bay hơi và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo, được rửa giải bằng $H_2O$\MeCN\HCOOH 95:5:0,1% và MeCN\$H_2O$\HCOOH 95:5:0,1%, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (254 mg, 0,379 mmol, hiệu suất 61,4 %) là chất rắn màu hơi trắng.

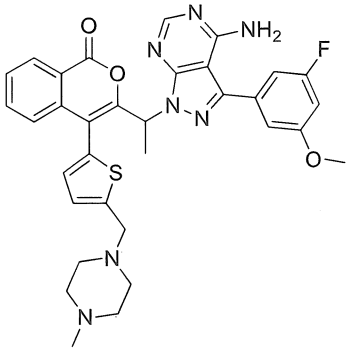
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,16 - 8,29 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 7,75 - 7,91 (m, 1 H), 7,52 - 7,69 (m, 1 H), 7,15 (d, J=7,89 Hz, 1 H), 6,76 - 7,05 (m, 4 H), 6,66 (d, J=10,85 Hz, 1 H), 5,97 (q, J=7,13 Hz, 1 H), 3,67 (br. s., 2 H), 2,80 (br. s., 4 H), 2,41 (br. s., 4 H), 1,84 (d, J=7,23 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,32 phút, 597,99 [M+H]+, phương pháp 10.

Chất trung gian 135

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on,dihydroclorua



Bước a, 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 134, bước a, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B39, 411 mg, 1,069 mmol), và 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (chất trung gian G1, 305 mg, 1,176 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (420 mg, 0,671 mmol, hiệu suất 62,8 %) là chất rắn màu nâu.

UPLC-MS: 1,52 phút, 626,17 [M+H]+, phương pháp 10

Bước b.

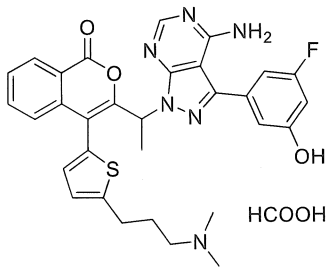
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 134, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (410 mg, 0,655 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 22,29 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,17 (br. s., 1 H), 8,21 (dd, J=7,89, 0,66 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,78 - 7,87 (m, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 1 H), 7,15 (d, J=7,89 Hz, 1 H), 6,85 - 7,02 (m, 3 H), 6,83 (dd, J=8,88, 1,64 Hz, 1 H), 6,66 (dt, J=10,85, 2,30 Hz, 1 H), 5,96 (d, J=6,91 Hz, 1 H), 3,71 (br. s., 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,54 - 2,77 (m, 4 H), 2,39 (br. s., 4 H), 1,84 (d, J=6,91 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,29 phút, 611,71 [M+H]+, phương pháp 10

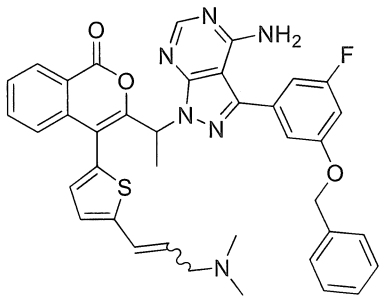
Ví dụ 136

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

(5-(3-(dimetylamino)propyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on, Format




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on.




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 134, bước a, từ 4-(5-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)thiophen-2-yl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B40, 220 mg, 0,619 mmol), và 3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G18, 125 mg, 0,37 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (180 mg, 0,268 mmol, hiệu suất 43,2 %) là dầu màu nâu.

UPLC-MS: 1,86 phút, 673,3 [M+H]+, phương pháp 10.

Bước b.

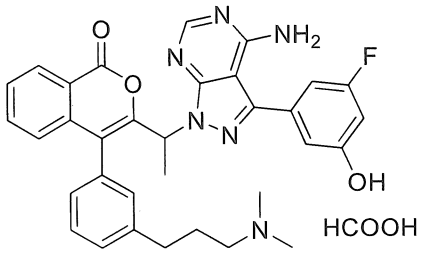
3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (180 mg, 0,268 mmol) được hòa tan trong 15 ml EtOH sau đó paladi trên cacbon 5% (28,5 mg, 0,268 mmol) được thêm vào, sau đó trong môi trường Ar, trietylsilan (2 ml, 12,52 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được lọc, sau đó sản phẩm thô được cô đặc và được tinh sạch bằng sắc kí pha đảo C18 30g+12g, rửa giải bằng $H_2O$\MeCN\HCOOH 95:5:0,1% và MeCN\$H_2O$\HCOOH 95:5:0,1% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20

mg, 0,032 mmol, hiệu suất 11,85 %) là chất rắn màu trắng.

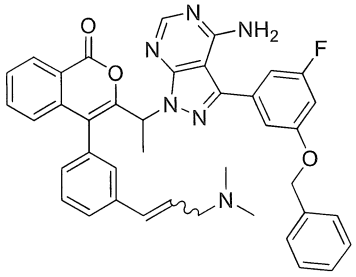
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,17 - 8,29 (m, 3 H), 8,12 (s, 1 H), 7,71 - 7,87 (m, 2 H), 7,56 - 7,69 (m, 1 H), 7,37 - 7,56 (m, 1 H), 7,15 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 6,76 - 6,94 (m, 4 H), 6,66 (d, J=10,58 Hz, 1 H), 5,96 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 2,78 (t, J=7,28 Hz, 2 H), 2,28 (t, J=6,84 Hz, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 1,84 (d, J=7,06 Hz, 3 H), 1,70 (t, 2 H). UPLC-MS: 0,81 phút, 585,25 [M+H]+, phương pháp 9.

Ví dụ 137

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on, Axit formic




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on.




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 134, bước a, từ 4-(3-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B42, 280 mg, 0,801 mmol), và 3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G18, 0,417 mmol, 140 mg) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on (120 mg, 0,18 mmol, hiệu suất 43 %) là dầu màu vàng.

UPLC-MS: 1,91 phút, 667,27 [M+H]+, phương pháp 10

Bước b

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 136, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 0,18 mmol, hiệu suất 43,1 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,46 - 1,63 (m, 1 H), 1,70 - 1,88 (m, 4 H), 2,08 (br. s., 3 H), 2,14 - 2,25 (m, 4 H), 2,30 - 2,37 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,60 - 2,72 (m, 1 H), 5,74 (sxt, J=6,98 Hz, 1 H), 6,55 - 6,99 (m, 6 H), 7,13 - 7,86 (m, 6 H), 8,02 - 8,30 (m, 3 H). UPLC-MS: 1,37 phút, 579,3 [M+H]+, phương pháp 10.

Các ví dụ 137a (đồng phân đối ảnh 1) và 137b (đồng phân đối ảnh 2): các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on.

Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on format (ví dụ 137, 0,020 g, 0,860 mmol) được hòa tan trong 2 ml etanol và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak IC (25 x 2 cm), 5 um; Pha động: n-hexan/(2-Propanol/Metanol 1/1+0,1% isopropylamin) 65/35thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 16 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 500 µl; Nạp: 5 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 137a (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 6,8 mg, 0,0117 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A15): Rt = 7,4 phút, ee > 99%.

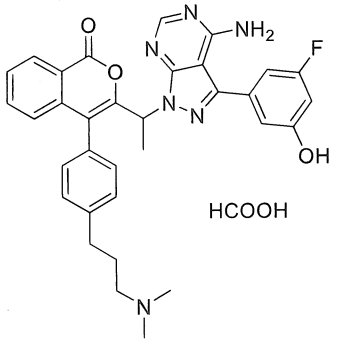
$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,29 - 8,33 (m, 1 H), 8,05 - 8,08 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,10 - 7,43 (m, 3 H), 6,87 - 6,97 (m, 2 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 6,60 - 6,70 (m, 2 H), 5,85 - 5,97 (m, 1 H), 2,24 - 2,73 (m, 10 H), 1,86 - 1,96 (m, 4 H), 1,61 - 1,71 (m, 1 H). UPLC-MS: 0,69 phút, 579,4 [M+H]+, phương pháp 14.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 137b (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 6,3 mg, 0,0109 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A15): Rt = 8,4 phút, ee = 96,4%.

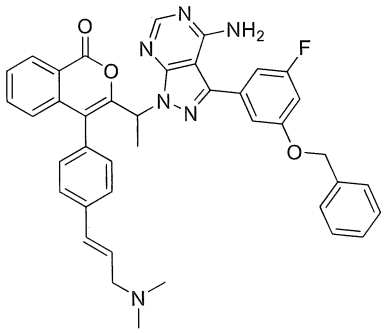
$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) δ ppm 8,28 - 8,33 (m, 1 H), 8,04 - 8,08 (m, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,10 - 7,42 (m, 3 H), 6,86 - 6,96 (m, 2 H), 6,79 - 6,86 (m, 1 H), 6,59 - 6,70 (m, 2 H), 5,85 - 5,97 (m, 1 H), 2,24 - 2,72 (m, 7 H), 2,17 (s, 3 H), 1,82 - 1,94 (m, 4 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H). UPLC-MS: 0,69 phút, 579,4 [M+H]+, phương pháp 14.

Ví dụ 138

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on,format




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 134, bước a, từ 4-(4-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-3-(1-hydroxyetyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian B45, 220 mg, 0,630 mmol) và 3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G18, 0,63 mmol, 211 mg) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (120 mg, 0,18 mmol, hiệu suất 43,1 %) là dầu màu vàng.

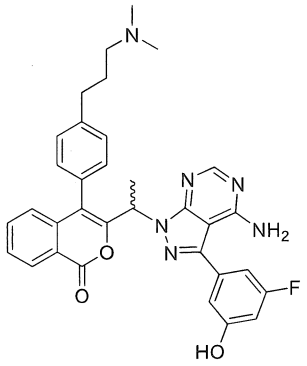
UPLC-MS: 2,01 phút, 667,21 [M+H]+, phương pháp 10

Bước b.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 136, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (162 mg, 0,243 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, 0,027 mmol, hiệu suất 11,20 %) là chất rắn màu trắng.

1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,03 - 10,35 (bs, 1 H), 8,22 (dd, J=7,89, 0,92 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,76 (t, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,32 (dd, J=19,81, 1,83 Hz, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 2 H), 6,78 - 6,85 (m, 1 H), 6,61 - 6,68 (m, 1 H), 5,75 (d, J=6,97 Hz, 1 H), 2,61 (d, J=7,70 Hz, 2 H), 2,32 (m, 2 H), 2,20 (s, 6 H, 3 H each), 1,82 (d, J=6,97 Hz, 3 H), 1,68 - 1,78 (m, 2 H). UPLC-MS: 1,35 phút, 579,2 [M+H]+, phương pháp 10

Các ví dụ 138a (đồng phân đối ảnh 1) và 138b (đồng phân đối ảnh 2): các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on




Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on format (ví dụ 138, 0,010g, 0,016 mmol) được hòa tan trong Etanol/metanol 1/1 (3 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 µ; Pha động: n-hexan/(2-Propanol/Metanol 1/1+ 0,1% isopropylamin) 60/40 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 16 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 1000 µl; Nạp: 3,3 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 138a (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ

nhất, 3,1 mg, 0,005 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A15): Rt = 7,3 phút, ee > 99%.

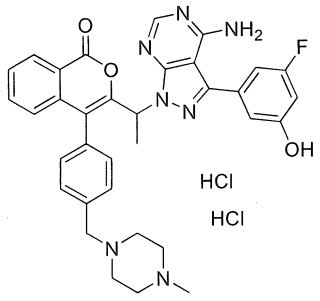
$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,27 - 8,32 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 6,88 - 6,90 (m, 1 H), 6,81 - 6,86 (m, 1 H), 6,74 - 6,78 (m, 1 H), 6,63 (dt, 1 H), 5,93 (q, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 4 H), 2,44 (s, 6 H), 1,81 - 1,94 (m, 5 H). UPLC-MS: 0,69 phút, 579,5 [M+H]+, phương pháp 13.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra hợp chất 138b (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 3,0 mg, 0,005 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A15): Rt = 8,0 phút, ee = 93,2%.

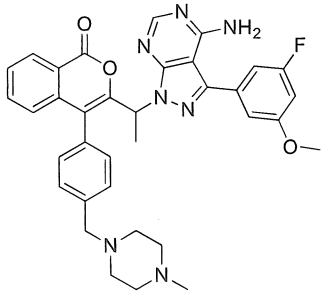
$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,26 - 8,32 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 6,88 - 6,90 (m, 1 H), 6,81 - 6,86 (m, 1 H), 6,73 - 6,78 (m, 1 H), 6,63 (dt, 1 H), 5,92 (q, 1 H), 2,52 - 2,69 (m, 4 H), 2,41 (s, 6 H), 1,79 - 1,94 (m, 5 H). UPLC-MS: 0,69 phút, 579,5 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 139

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on,dihydroclorua




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on.



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước a, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B46, 750 mg, 1,982 mmol) và 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 565 mg, 2,18 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (98 mg, 0,158 mmol, hiệu suất 7,98 %) là chất rắn màu nâu.

UPLC-MS: 1,53 phút, 620,20 [M+H]+, phương pháp 10.

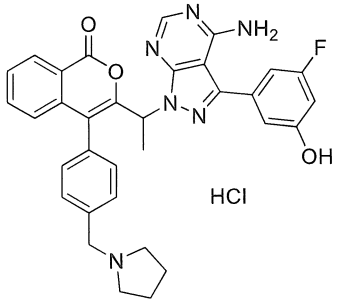
Bước b

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 134, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (98 mg, 0,158 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (48 mg, 0,071 mmol, hiệu suất 44,7 %) là chất rắn màu trắng.

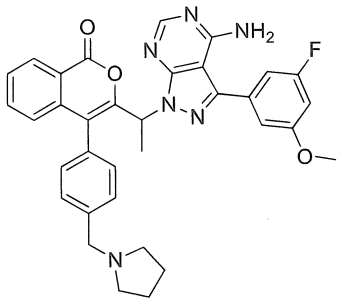
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,09 - 10,24 (bs, 1 H), 8,22 (dd, J=8,06, 0,82 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 2 H), 7,22 (dd, J=7,89, 1,32 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=1,97 Hz, 4 H), 6,62 - 6,70 (m, 1 H), 5,76 (d, J=7,23 Hz, 1 H), 3,29 (m, 4 H), 2,38 - 2,45 (m, 4 H), 1,81 (d, J=7,23 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,27 phút, phương pháp 10.

Ví dụ 140

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on, hydroclorua




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước a, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B47, 380 mg, 1,088 mmol) và 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 310 mg, 1,197 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (170 mg, 0,288 mmol, hiệu suất 26,5 %) là chất rắn màu nâu.

UPLC-MS: 0,80 phút, 591,25 [M+H]+, phương pháp 9

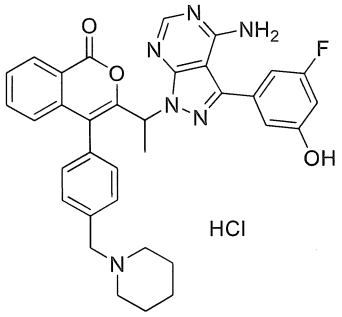
Bước b.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (170 mg, 0,288 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (126 mg, 0,206 mmol, hiệu suất 71,4 %) là chất rắn màu trắng.

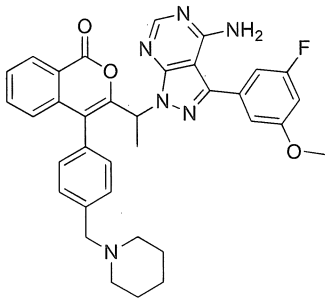
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,21 (br. s., 2 H), 8,24 (dd, J=7,89, 0,99 Hz, 1 H), 8,03 - 8,17 (m, 2 H), 7,44 - 7,85 (m, 5 H), 7,22 (dd, J=7,73, 1,81 Hz, 1 H), 6,80 - 6,96 (m, 3 H), 6,68 (dt, J=10,85, 2,30 Hz, 1 H), 5,73 (q, J=7,13 Hz, 1 H), 4,40 (d, J=5,59 Hz, 2 H), 3. 30 (m, 2 H), 3,10 (dd, J=10,69, 7,07 Hz, 2 H), 2,07 (br. s., 2 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 1,83 (d, J=6,91 Hz, 3 H). UPLC-MS: 1,23 phút, 577,27 [M+H]+, phương pháp 10.

Ví dụ 141

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on, hydroclorua



Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước a, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B48, 720 mg, 1,981 mmol) và 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 565 mg, 2,17 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (850 mg, 1,40 mmol, hiệu suất 71,0 %) là chất rắn màu nâu.

UPLC-MS: 1,53 phút, 605,23 [M+H]+, phương pháp 10.

Bước b.

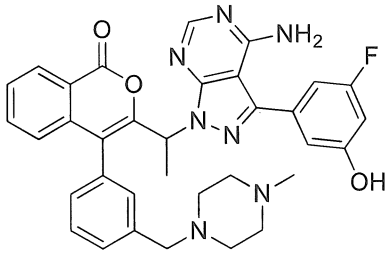
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (850 mg, 1,406 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (420 mg, 0,67 mmol, hiệu suất 47,6 %) là chất rắn màu trắng

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,10 - 10,23 (m, 1 H), 8,24 (dd, J=7,89, 0,99 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,31 - 7,60 (m, 3 H), 7,02 - 7,16 (m, 1 H), 6,86 - 6,94 (m, 2 H), 6,77 - 6,84 (m, 1 H), 6,66 (d, J=10,85 Hz, 1 H),

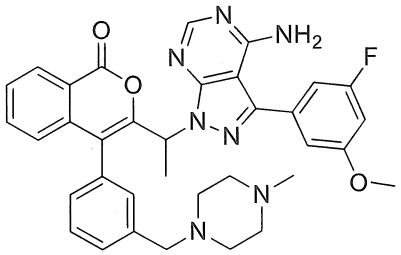
5,75 (d, J=6,91 Hz, 1 H), 3,72 - 4,21 (m, 2 H), 2,62 - 3,16 (m, 4 H), 1,82 (m, 9 H). UPLC-MS: 1,34 phút, 591,17 [M+H]+, phương pháp 10.

Ví dụ 142

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on



Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước a, từ 3-(1-hydroxyetyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian B49, 350 mg, 0,925 mmol) và 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 264 mg, 1,017 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (196 mg, 0,316 mmol, hiệu suất 34,2 %) là chất rắn màu nâu.

UPLC-MS: 0,82 phút, 620,33 [M+H]+, phương pháp 9.

Bước b.

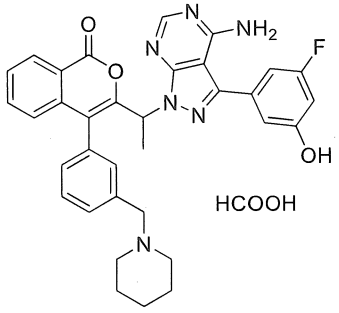
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 134, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (196 mg, 0,316 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (137 mg, 0,202 mmol, hiệu

suất 63,8 %) là chất rắn màu trắng.

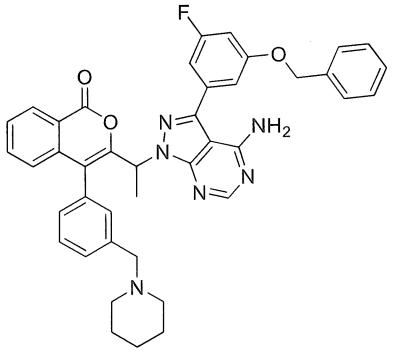
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,20 (d, J=10,85 Hz, 1 H), 8,23 (ddd, J=7,89, 3,29, 0,99 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,60 - 7,69 (m, 1 H), 7,23 - 7,57 (m, 4 H), 7,03 (d, J=6,91 Hz, 1 H), 6,86 - 6,94 (m, 2 H), 6,78 - 6,86 (m, 1 H), 6,68 (ddt, J=10,89, 6,54, 2,30, 2,30 Hz, 1 H), 5,61 - 5,87 (m, 1 H), 3,34 (br. s., 4 H), 2,52 - 3,20 (m, 9 H), 1,76 - 1,90 (m, 3 H). UPLC-MS: 2,78 phút, 606,1 [M+H]+, phương pháp 9.

Ví dụ 143

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on, Format




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như đối với hợp chất của chất trung gian B37, từ 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)benzaldehyt (Chất trung gian F6, 150 mg, 0,245 mmol), và PIPERIDIN (0,486 ml, 4,90 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (103 mg, 0,151 mmol, hiệu suất

61,7 %) là chất rắn màu hơi trắng.

UPLC-MS: 2,08 phút, 667,32 [M+H]+, phương pháp 10.

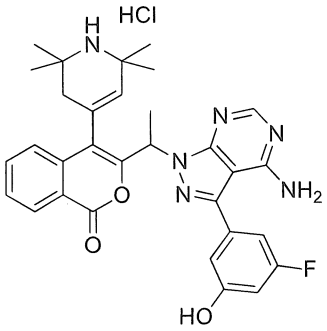
Bước b.

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 136, bước b, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on (103 mg, 0,151 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 13,5 %) là chất rắn màu trắng.

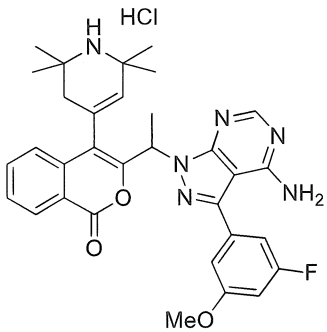
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,15 - 8,35 (m, 3 H), 8,06 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 1 H), 7,19 - 7,37 (m, 3 H), 6,74 - 7,06 (m, 5 H), 6,66 (d, J=11,03 Hz, 1 H), 5,56 - 5,83 (m, 1 H), 2,37 (m, 2 H), 2,18 (d, 3 H), 1,71 - 1,88 (m, 2 H), 1,18 - 1,65 (m, 8 H). UPLC-MS: 1,38 phút, 591,30[M+H]+, phương pháp 10.

Ví dụ 144

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình điều chế được ghi nhận cho hợp chất D1, 3-(1-brometyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (Chất trung gian C39, 267 mg, 0,567 mmol) và chất trung gian G1 (147 mg, 0,567 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (230 mg, 0,380 mmol, hiệu suất 67,1 %) là bột màu vàng nhạt.

UPLC-MS: 0,93 phút, 568,7 [M+H]+, phương pháp 9.

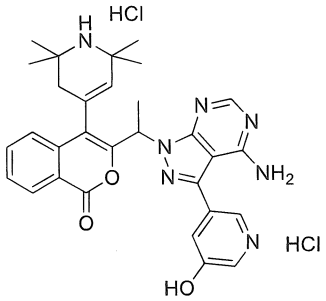
Bước b.

1M Boron tribromua trong DCM (2,1 ml, 2,100 mmol) được thêm vào dung dịch của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (226 mg, 0,373 mmol) trong DCM (12 ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 16 giờ. Huyền phù được thêm từ từ ở 0 °C vào EtOH. Hỗn hợp thu được được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh-pha đảo (Cột C18 30g của Biotage, gradient rửa giải từ 100:0 đến 60:40 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (168 mg, 0,284 mmol, hiệu suất 76 %) là bột màu vàng nhạt.

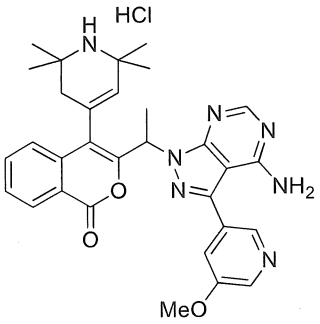
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,07 - 10,45 (bs, 1 H), 9,11 - 9,49 (m, 1 H), 8,43 (d, J=2,30 Hz, 1 H), 8,07 - 8,25 (m, 1 H), 7,55 - 8,01 (m, 3 H), 6,95 (dt, J=19,07, 1,64 Hz, 1 H), 6,66 - 6,90 (m, 2 H), 5,94 - 6,18 (m, 1 H), 2,94 (d, J=18,09 Hz, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 1,87 - 2,06 (d, 3 H), 1,48 - 1,72 (m, 12 H). UPLC-MS: 2,69 phút, 555,1 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 145

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua



Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của chất trung gian D1, từ 3-(1-brometyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydrobromua (Chất trung gian C39, 0,100 g, 0,212 mmol) và 3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (0,051 g, 0,212 mmol) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (56,0 mg, 0,095 mmol, hiệu suất 44,9 %) là bột màu trắng.

UPLC-MS: 0,87 phút, 551,8 [M+H]+, phương pháp 9.

Bước b.

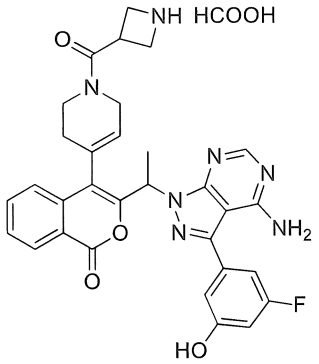
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình điều chế được ghi nhận cho hợp chất Ví dụ 144, từ 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (53,7 mg, 0,091 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17,6 mg, 0,029 mmol, hiệu suất 31,6 %) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9,98 - 10,30 (bs, 1 H), 6,89 - 8,32 (m, 10 H), 5,88 - 6,13 (m, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 1,98 (d, J=7,23 Hz, 3 H), 0,98 -

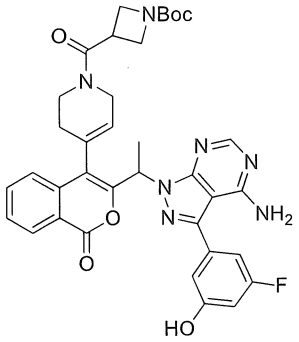
1,60 (m, 12 H). UPLC-MS: 1,65 phút, 538,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 150

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format




Bước a. tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình điều chế được ghi nhận cho ví dụ 68, từ tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (Chất trung gian D28, 0,251 g, 0,360 mmol), và axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic (0,112 g, 0,720 mmol) để tạo ra tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (0,155 g, 0,227 mmol, hiệu suất 63,2 %).

UPLC-MS: 1,03 phút, 682,4 [M+H]+, phương pháp 9.

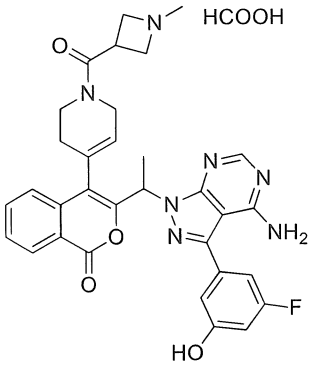
Bước b.

HCl 4M trong 1,4-Dioxan (2 ml, 8,00 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy của tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-cacbonyl)azetidin-1-carboxylat (0,153 g, 0,224 mmol) trong 1,4-Dioxan (1 ml). Sau 1 giờ khuấy ở RT, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo (Biotage Isolera, cột C18 30 g, gradient rửa giải từ 100:0 đến 80:20 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (92,2 mg, 0,147 mmol, hiệu suất 65,5 %) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 6,65 - 8,34 (m, 11 H), 6,23 (m, 2 H), 3,30 - 4,29 (m, 11 H), 1,82 (d, 3 H). UPLC-MS: 2,36 phút, 582,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 151

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylazetidin-3-cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format



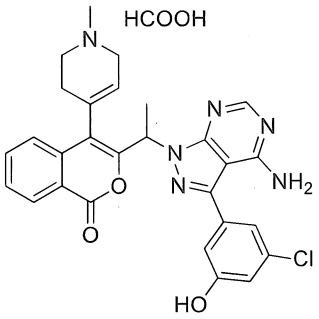

Hỗn hợp của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-cacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format (Ví dụ 150, 71,0 mg, 0,113 mmol), DIPEA (0,020 ml, 0,113 mmol), paraformaldehyt (69,3 mg, 2,30 mmol) và một bay $Na_2SO_4$ trong DCM (2 ml) được khuấy trong 10 phút ở RT. Axit axetic (0,033 ml, 0,589 mmol) sau đó được thêm vào, tiếp đó là natri triaxetoxyhydroborat (82,2 mg, 0,387 mmol). Sau 6 giờ khuấy ở RT, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DCM/EtOH 95:5 (10 ml) và được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, sau đó lọc

trên bộ tách pha và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DCM/MeOH 10:1 (1 ml), sau đó formaldehyt (0,016 ml, 0,170 mmol) và AcOH (0,014 ml, 0,250 mmol) được thêm vào. Sau 5 phút khuấy, $NaBH(OAc)_3$ (25 mg, 0,118 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở RT, sau đó được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo (Biotage Isolera, cột C18 12 g, gradient rửa giải từ 100:0 đến 60:40 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (59,8 mg, 0,093 mmol, hiệu suất 82 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,90 (m, 3 H), 2,52 (t, J=5,59 Hz, 2 H), 2,75 - 4,56 (m, 12 H), 5,94 - 6,35 (m, 1 H), 6,62 - 6,74 (m, 1 H), 6,76 - 6,89 (m, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 1 H), 7,36 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 8,04 - 8,84 (m, 2 H), 10,04 - 10,49 (m, 1 H). UPLC-MS: 2,41 phút, 596,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 154

3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format



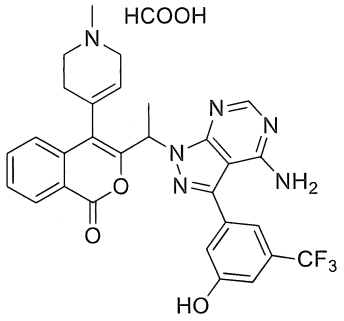

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình điều chế được ghi nhận cho ví dụ 151, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format (Ví dụ 152, 200 mg, 0,357 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (92,5 mg, 0,161 mmol, hiệu suất 45,1 %) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 6,81 - 8,40 (m, 11 H), 6,04 - 6,20 (m, 1 H), 5,96 (br. s., 1 H), 2,24 - 3,26 (m, 9 H), 1,79 - 1,95 (d, 3 H)

UPLC-MS: 2,60 phút, 529,0 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 155

3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format

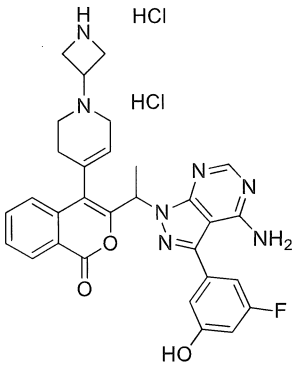



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo quy trình được mô tả để điều chế ở ví dụ 151, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format (Ví dụ 153, 215 mg, 0,362 mmol), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (115 mg, 0,189 mmol, hiệu suất 52,3 %) là bột màu trắng.

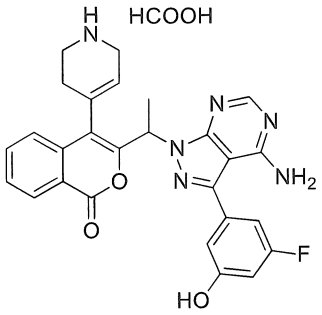
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,12 - 8,28 (m, 11 H), 6,58 - 7,09 (m, 1 H), 5,97 (br. s., 1 H), 2,30 - 3,31 (m, 9 H), 1,79 - 1,98 (d, 3 H). UPLC-MS: 2,85 phút, 563,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 156

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua



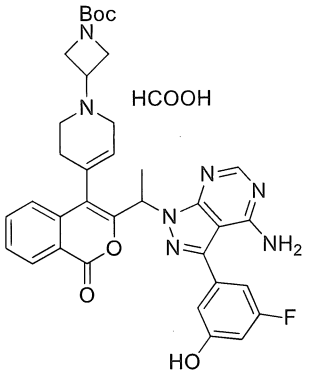

Bước a. 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format



$N_2$ được sục trong 5 phút qua huyền phù của tert-butyl 4-(3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Chất trung gian D14, 735 mg, 1,197 mmol), axit 3-flo-5-hydroxy phenylboronic (0,28 g, 1,795 mmol), S-Phos-Pd-G2 (0,130 g, 0,179 mmol) và kali phosphat (572 mg, 2,695 mmol) trong THF/nước 3:1 (8 ml). Hỗn hợp được đun ở 85 °C trong 1 giờ bằng bức xạ vi sóng. Lần chạy thứ hai được thực hiện ở cùng điều kiện trên hỗn hợp của các chất phản ứng với cùng hàm lượng. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và conc HCl (20 ml) được thêm từ từ vào trong khi khuấy. Việc khuấy được thực hiện ở RT trong 3 giờ, sau đó các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo (Biotage Isolera, cột C18 60 g, gradient rửa giải từ 100:0 đến 70:30 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format (0,990 g, 1,818 mmol, hiệu suất 76 %) là bột màu vàng nhạt.

UPLC-MS: 0,67 phút, 499,2 [M+H]+, phương pháp 2 phút.

Bước b. tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat format



Hợp chất được điều chế theo quy trình được mô tả để tổng hợp chất trung gian D24, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on format (300 mg, 0,551 mmol) và tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (236 mg, 1,379 mmol), để tạo ra tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat format (74,4 mg, 0,106 mmol, hiệu suất 19,30 %).

UPLC-MS: 0,85 phút, 654,3 [M+H]+, phương pháp 9.

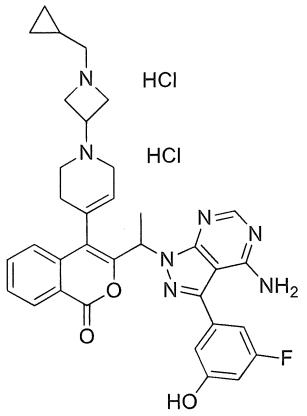
Bước c.

4,0 M HCl trong 1,4-Dioxan (0,5 ml, 2,000 mmol) được thêm vào dung dịch của tert-butyl 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)azetidin-1-carboxylat format (70 mg, 0,100 mmol) trong 1,4-Dioxan-metanol 3:1 (4 ml). Hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở RT, sau đó các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh-pha đảo (Cột C18 30g của Biotage, gradient rửa giải từ 100:0 đến 60:40 A/B trong 15 CV; A: nước/MeCN 95/5 + 0,01% HCOOH, B: nước/MeCN 5/95 + 0,01% HCOOH) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (57 mg, 0,091 mmol, hiệu suất 91 %) là bột màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12,70 - 13,40 (br. s., 1 H), 10,32 (br. s., 1 H), 9,73 (br. s., 1 H), 9,22 (br. s., 1 H), 6,71 - 8,58 (m, 10 H), 5,95 - 6,37 (m, 2 H), 2,51 - 4,79 (m, 11 H), 1,76 - 2,04 (d, 3 H). UPLC-MS: 2,32 phút, 554,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 157

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-(xyclopropylmetyl)azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua

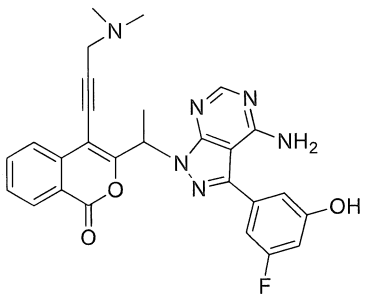



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình như được mô tả để tổng hợp chất trung gian D24, từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua (Ví dụ 156, 35 mg, 0,059 mmol) và xyclopropanecarbaldehyt (10,19 µl, 0,136 mmol) để tạo ra hợp chất (33,8 mg, 0,050 mmol, hiệu suất 84 %) là bột màu trắng.

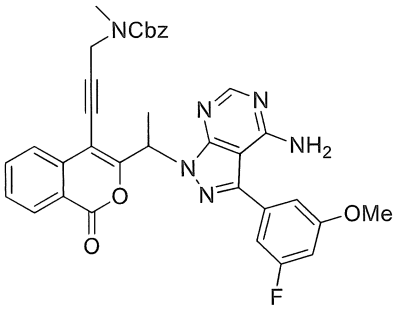
$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,42 (br s, 2 H), 0,60 (br d, J=4,93 Hz, 2 H), 0,94 - 1,09 (m, 1 H), 1,95 (m, 3 H), 2,35 - 4,59 (m, 11 H), 4,62 - 4,96 (m, 2 H), 6,01 - 8,79 (m, 12 H), 10,08 - 10,63 (br, 1 H), 11,18 - 11,66 (br, 1 H), 12,98 - 13,61 (br, 1 H). UPLC-MS: 2,68 phút, 608,2 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 158

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Bước a. Benzyl (3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(metyl)carbamat




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả để tổng hợp chất trung gian D1, từ 3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (Chất trung gian G1, 165 mg, 0,638 mmol) và benzyl (3-(3-(1-brometyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(metyl)carbamat (Chất trung gian C41, 290 mg, 0,638 mmol) để tạo ra Benzyl (3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(metyl)carbamat (138 mg, 0,218 mmol, hiệu suất 34,2 %) là chất rắn màu vàng.

UPLC-MS: 1,27 phút, 633 [M+H]+, phương pháp 9.

Bước b.

Thêm vào dung dịch của benzyl (3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)prop-2-yn-1-yl)(metyl)carbamat (100 mg, 0,158 mmol) trong DCM (4 ml), 1M $BBr_3$ trong DCM (3 ml, 10,50 mmol) và phản ứng được khuấy qua đêm. Sau đó, dung dịch được làm mát đến 0 °C và được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, EtOH (1 ml) được thêm vào và dung môi được loại bỏ trong điều kiện giảm.

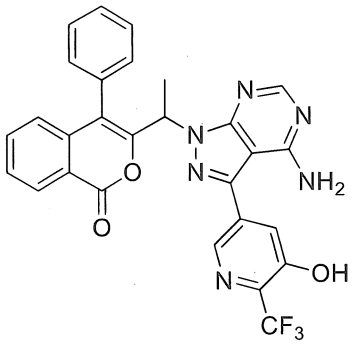
Vật liệu thu được được cho phản ứng trong DCM (4 ml) với trioxan (0,049 ml, 0,472 mmol), N-isopropyl-N-metylpropan-2-amin (18,14 mg, 0,157 mmol) trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxyborohydrit (100 mg, 0,472 mmol) và axit axetic (28,4 mg, 0,472 mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh C18 (($H_2O$/ACN)) 95:5 +0,1% HCOOH}:{(ACN/$H_2O$) 95:5 + HCOOH 0,1 %} từ 100:0 đến 0:100 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 10,03 µmol, hiệu suất 6,37 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,34 - 10,50 (bs, 1 H), 10,13 - 10,27 (bs, 1 H), 8,26 - 8,31 (m, 1 H), 8,16 - 8,21 (m, 1 H), 7,89 - 8,03 (m, 2 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 6,66 - 6,76 (m, 1 H), 6,40 - 6,52 (m, 1 H), 4,35 - 4,55 (m, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 6 H), 1,92 - 1,98 (m, 3 H). UPLC-MS:

2,36 phút, 499,2 [M+H]+, phương pháp 6

Ví dụ 161

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

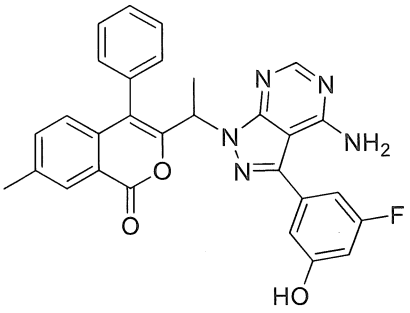


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 68, sử dụng 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D2a, 100 mg, 0,196 mmol) và axit (5-(benzyloxy)-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic (Chất trung gian G25, 87 mg, 0,295 mmol). Vật liệu thô thu được được cho phản ứng trong 2-Propanol (10 ml) với dung dịch nước HCl 1N (1 ml), paladi trên cacbon 5% ướt (0,071 mmol) và hydrogen (101,325 Kpa (1 atm)). Sau đó, chất xúc tác được lọc ra qua tấm celite và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm đích được tinh sạch bằng được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh C18 (sắc kí cột Snap 30 g (($H_2O$/ACN)) 95:5 +0,1% HCOOH}:{(ACN/$H_2O$) 95:5 + HCOOH 0,1 %} từ 100:0 đến 0:100 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 51,8 %) là chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11,47 (br. s., 1 H), 6,52 - 8,35 (m, 14 H), 5,82 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 1,83 - 1,99 (d, 3 H). UPLC-MS: 3,30 phút, 545,1 [M+H]+, phương pháp 6.

Ví dụ 162

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

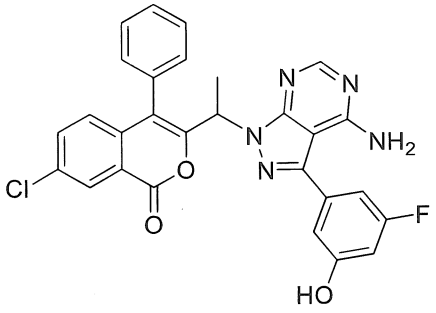


3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D29, 0,100 g, 0,19 mmol), axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,036 g, 0,229 mmol) và $PPh_3$ (0,030 g, 0,114 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của DMF (10 ml), EtOH (4 ml) và nước (4 ml); $Na_2CO_3$ (0,101 g, 0,95 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được tách khí trong môi trường nitơ. $Pd(OAc)_2$ (0,009 g, 0,038 mmol) được thêm vào và phản ứng được đun ở 80°C trong 15 phút. HCl 1M được thêm vào (pH ≈ 2) và hỗn hợp được tách thành các phần giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa vài lần bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (DCM đến DCM : MeOH = 97 : 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,023 g, 0,045 mmol, 24%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,03 (br. s, 1 H), 7,47 - 7,69 (m, 2 H), 7,30 - 7,47 (m, 3 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 6,89 - 6,92 (m, 1 H), 6,77 - 6,86 (m, 2 H), 6,66 (dt, 1 H), 6,00 - 8,00 (m, 2 H), 5,68 - 5,76 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,82 (d, 3 H). UPLC-MS: 1,10 phút, 508,2 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 163

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



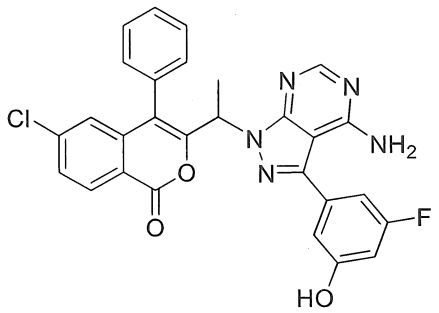
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế một cách tương tự như ví dụ 162, từ 3-(1-

(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D30, 0,100 g, 0,184 mmol) và axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,034 g, 0,22 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,05 g, 0,094 mmol, 51%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,21 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 3 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 2 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 6,67 (dt, 1 H), 6,00 - 8,50 (m, 2 H), 5,70 - 5,77 (m, 1 H), 1,83 (d, 3 H). UPLC-MS: 1,15 phút, 527,9 [M+H]+, phương pháp 12.

Ví dụ 164

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

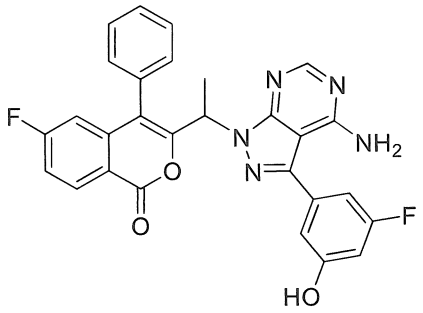



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 162, từ 3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D31, 0,100 g, 0,184 mmol) và axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,034 g, 0,221 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,023 g, 0,0463 mmol, 24%).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,25 (br. s., 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 6,88 - 6,92 (m, 1 H), 6,80 - 6,85 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,63 - 6,69 (m, 1 H), 6,00 - 8,00 (m, 2 H), 5,68 - 5,76 (m, 1 H), 1,82 (d, 3 H). UPLC-MS: 1,17 phút, 528,3 [M+H]+, phương pháp 14.

Ví dụ 165

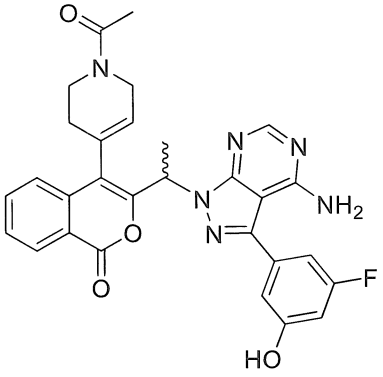
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-flo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on



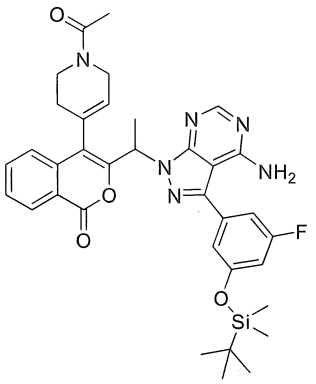
Trong lọ kín, hỗn hợp của 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-flo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D32, 0,240 g, 0,455 mmol), axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,156 g, 1mmol) và $K_2CO_3$ (0,138 g, 1 mmol) trong dioxan/$H_2O$ 4:1 (10 ml) được tách khí; Pd(dppf)$Cl_2$ (0,04 g, 0,054 mmol) được thêm vào và phản ứng được đun ở 120°C trong 4 giờ. HCl 1M được thêm vào (pH ≈ 1) và hỗn hợp được tách thành các phần giữa EtOAc và nước. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit của Biotage (xyclohexan : EtOAc = 95 : 5 đến = 20 : 80) và sau đó được tán bằng ACN để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,08 g, 0,16 mmol).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 8,27 - 8,33 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,36 - 7,57 (m, 5 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 6,86 - 6,94 (m, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,66 (dt, 1 H), 6,49 (dd, 1H), 6,00 - 7,80 (m, 2 H), 5,66 - 5,78 (m, 1 H), 1,83 (d, 3 H). UPLC-MS: 1,08 phút, 512,2 [M+H]+, phương pháp 13.

Các ví dụ 166a (Đồng phân đối ảnh 1) và 166b (Đồng phân đối ảnh 2): Các đồng phân đối ảnh đơn 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on



Bước 1. 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian T.1)

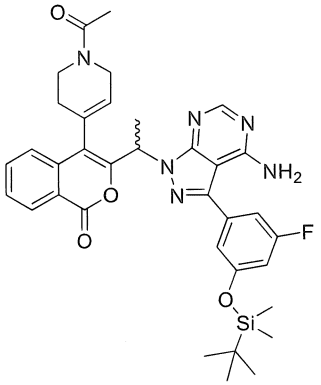


4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on

(Ví dụ 72, 726 mg, 1,343 mmol) được hòa tan trong N,N-Dimetylformamit (7,5 ml), sau đó thêm TBDMSCl (405 mg, 2,69 mmol) và imidazol (366 mg, 5,37 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở RT, sau đó 0,3 đương lượng TBDMSCl và imidazol được thêm vào phản ứng được hoàn thành. Phản ứng được pha loãng bằng DCM (100 ml) và được rửa hai lần bằng dung dịch nước HCl 0,5M (50 ml), được lọc thông qua bộ tách pha, và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch qua sắc kí cột nhanh trên gel silic đioxit sử dụng cột SNAP 100G của Biotage với gradient của DCM và EtOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (635 mg, 72,2 %) là bọt màu hồng.

UPLC-MS: 1,40 phút, 655,0 [M+H]+, phương pháp 9.

Bước 2. Các đồng phân đối ảnh đơn 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on (T.2 và T3)



Raxemat 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian T.1, 0,759 g, 1,16 mmol) được hòa tan trong 14 ml Etanol/metanol 1/1+ 6 ml n-Hexan và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak AS-H (25 x 2,0 cm), 5 µ; Pha động: n-hexan/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1% isopropylamin) 85/15 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 17 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 700 µl; Nạp: 26,6 mg/lần nạp.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian T.2 (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 0,350 g, 0,535 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A10): Rt = 13,6 phút, ee > 99%. UPLC-MS: 1,32 phút, 655,5 [M+H]+, phương pháp 13.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian T.3 (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,365 g, 0,557 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A10): Rt = 20,6 phút, ee = > 99%. UPLC-MS: 1,33 phút, 655,5 [M+H]+, phương pháp 13.

Bước 3. Các ví dụ 166a (Đồng phân đối ảnh 1): đồng phân đối ảnh đơn 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on

Đồng phân đối ảnh đơn 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian T.2, chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,350 g, 0,535 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (1,7 ml) và hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch

bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (0,270 g, 0,500 mmol, 93%). Hợp chất này được chứng minh là đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A11: Rt = 15,8 phút, ee = 99,4%.

$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,28 (br. s., 1 H), 8,27 - 8,54 (m, 1 H), 8,06 - 8,25 (m, 1 H), 7,80 - 7,96 (m, 1 H), 7,56 - 7,72 (m, 1 H), 7,37 - 7,52 (m, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 2 H), 6,65 - 6,75 (m, 1 H), 6,49 - 8,83 (m, 2 H), 6,07 - 6,35 (m, 1 H), 5,27 - 6,07 (m, 1 H), 3,53 - 4,33 (m, 4 H), 1,96 - 2,44 (m, 5 H), 1,62 - 1,94 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,83 phút, 541,3 [M+H]+, phương pháp 13.

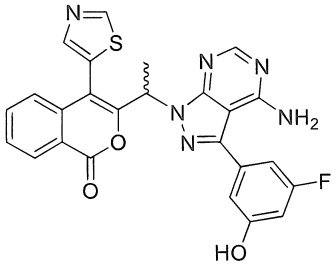
Bước 4. Các ví dụ 166b (Đồng phân đối ảnh 2) đồng phân đối ảnh đơn 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on

Đồng phân đối ảnh đơn 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian T.3, đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,365 g, 0,557 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (1,78 mL) và hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (0,260 g, 0,481 mmol, 86%). Hợp chất này được chứng minh là chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A11: Rt = 13,6 phút, ee = 99,6%.

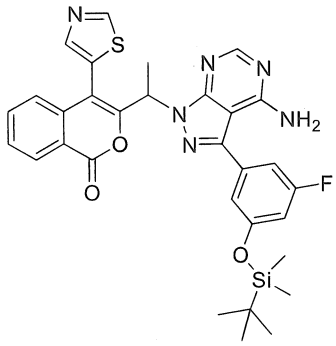
$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,28 (br. s., 1 H), 8,30 - 8,55 (m, 1 H), 8,12 - 8,24 (m, 1 H), 7,82 - 7,94 (m, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 1 H), 6,80 - 6,97 (m, 2 H), 6,63 - 6,76 (m, 1 H), 6,49 - 8,83 (m, 2 H), 6,07 - 6,32 (m, 1 H), 5,26 - 6,06 (m, 1 H), 3,59 - 4,30 (m, 4 H), 1,94 - 2,48 (m, 5 H), 1,77 - 1,94 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,83 phút, 541,3 [M+H]+, phương pháp 13.

Các ví dụ 167a (Đồng phân đối ảnh 1) và 167b (Đồng phân đối ảnh 2)

Các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on



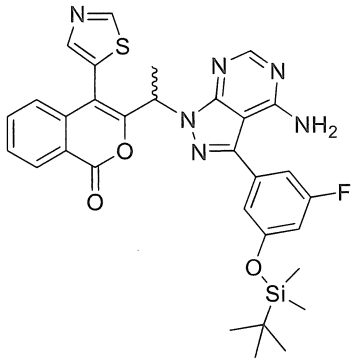
Bước 1. 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian R.1)



Thêm vào dung dịch của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (260 mg, 0,519 mmol) trong DMF khô (10 ml), IMIDAZOL (0,137 ml, 2,078 mmol) và TBDMSCl (0,270 ml, 1,558 mmol) và dung dịch được khuấy qua đêm. DMF được loại bỏ và phần còn lại được hòa tan trong DCM (50 mL) được rửa bằng dung dịch nước HCl 0,5 N. Pha hữu cơ được làm khô và dung môi được loại bỏ. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh gel silic đioxit (SNAP 25 g DCM:EtOH từ 100:0 đến 95:5) tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (210 mg, 0,342 mmol, hiệu suất 65,8 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

UPLC-MS: 1,44 phút, 615 [M+H]+, phương pháp 9.

Bước 2. Các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian R.2 và R.3)



Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian R.1, 0,210 g, 0,34 mmol) được hòa tan trong EtOH (8 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2 cm), 10 um; Pha động: n-hexan/ (2-Propanol + 0,1% isopropylamin) 40/60 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 18 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 1000 µl; Nạp: 26 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian R.2 (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 0,084 g, 0,13 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A6): Rt = 14,2 phút, ee > 99%.

UPLC-MS: 1,40 phút, 615,4 [M+H]+, phương pháp 13

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian R.3 (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,089 g, 0,14 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A6): Rt = 18,8 phút, ee = 98,6%.

UPLC-MS: 1,41 phút, 615,4 [M+H]+, phương pháp 13

Bước 3. Ví dụ 167a: đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on

Đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian R2, chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,084 g, 0,13 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (0,416 ml) và hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh

trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu xanh nhạt (0,043 g, 0,086 mmol, 66%). Hợp chất này được chứng minh là chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A7: Rt = 16,0 phút, ee > 99%.

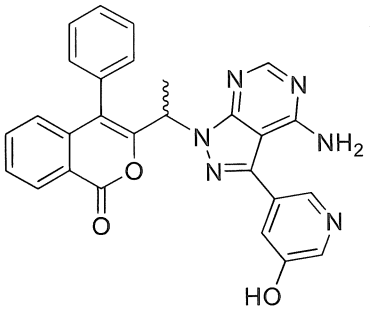
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,89 - 6,92 (m, 1 H), 6,81 - 6,86 (m, 1 H), 6,64 - 6,70 (m, 1 H), 5,86 (q, 1 H), 5,75 - 8,50 (m, 2 H), 1,86 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,87 phút, 501,3 [M+H]+, phương pháp 13

Bước 4. Ví dụ 167b: đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on

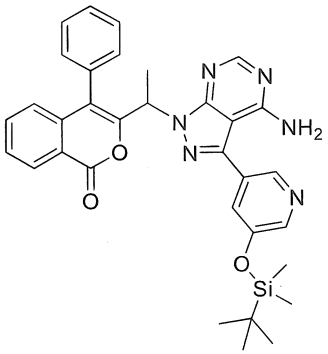
Đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian R.3, đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,089 g, 0,14 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (0,5 ml) và hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu xanh nhạt (0,048 g, 0,096 mmol, 74%). Hợp chất này được chứng minh là đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A7: Rt = 20,1 phút, ee = 98,4%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,21 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,20 - 8,24 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,89 - 6,92 (m, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,63 - 6,70 (m, 1 H), 5,87 (q, 1 H), 5,75 - 8,50 (m, 2 H), 1,86 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,90 phút, 501,2 [M+H]+, phương pháp 14

Các ví dụ 168a (Đồng phân đối ảnh 1) và 178b (Đồng phân đối ảnh 2): các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua



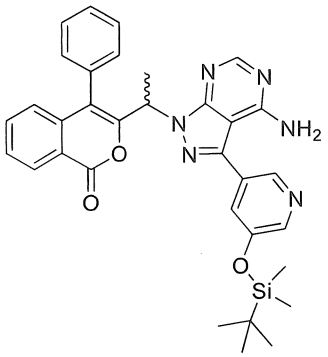
Bước 1. 3-(1-(4-amino-3-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian S.1)



Thêm vào hỗn hợp được khuấy của 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (ví dụ 91, 0,260 g, 0,546 mmol) và imidazol (0,093 g, 1,36 mmol) trong DMF (5,0 ml) TBDMSCl (0,206 g, 1,36mmol) ở RT và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được tách thành các phần giữa nước và DCM, pha chứa nước được chiết bằng DCM và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM : MeOH = 95 : 5 đến 90 : 10) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on là chất rắn màu trắng (Chất trung gian S1, 0,178 g, 0,301 mmol, 55%).

UPLC-MS: 1,41 phút, 591,4 [M+H]+, phương pháp 13

Bước 2. Các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian S.2 và S.3)



Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian S.1, 0,178 g, 0,301 mmol) được hòa tan trong Etanol/DCM 1/1 (7 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Whelk O1 (R,R) (25 x 2,11 cm), 10 µ; Pha động: n-hexan/(Etanol+0,1% isopropylamin+10% DCM) 70/30 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 17 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 500 µl; Nạp: 13,5 mg/lần nạp.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian S.2 (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 0,070 g, 0,118 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A8): Rt = 18,9 phút, ee > 99%. UPLC-MS: 1,43 phút, 591,3 [M+H]+, phương pháp 16.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian S.3 (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,077 g, 0,130 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A8): Rt = 21,9 phút, ee = > 99%. UPLC-MS: 1,43 phút, 591,3 [M+H]+, phương pháp 16.

Bước 3. Ví dụ 168a (Đồng phân đối ảnh 1): đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua

Đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian S.2, chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,070 g, 0,118 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (0,38 mL) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để

tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,059 g, 0,115 mmol, 97%). Hợp chất này được chứng minh là đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A9: Rt = 15,4 phút, ee > 99%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,36 (br. s., 1 H), 8,39 - 8,48 (m, 2 H), 8,20 - 8,29 (m, 2 H), 7,95 (br. s., 2 H), 7,74 - 7,86 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 3 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,79 (q, 1 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,82 phút, 477,3 [M+H]+, phương pháp 13.

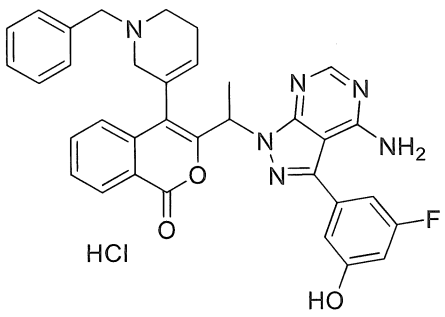
Bước 4. Ví dụ 168b (Đồng phân đối ảnh 2): đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on hydroclorua

Đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian S.3, đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,077g, 0,130mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (0,417ml) và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,034 g, 0,066mmol, hiệu suất 51%). Hợp chất này được chứng minh là chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A9: Rt = 13,2 phút, ee = 95,6%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,47 (br. s., 1 H), 8,43 - 8,48 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,20 - 8,25 (m, 1 H), 8,04 (br. s., 2 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 3 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 5,80 (q, 1 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,82 phút, 477,3 [M+H]+, phương pháp 13.

Ví dụ 169

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 162, từ 3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (chất trung gian D33, 1,828 g, 2,86 mmol), và axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic (0,890 g, 5,71 mmol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,3 g, 2,1 mmol, 71%).

$^1$H NMR (400 MHz, *DMSO-$d_6$*) δ ppm 10,11 - 11,75 (m, 2 H), 8,09 - 8,41 (m, 2 H), 7,57 - 8,06 (m, 5 H), 7,37 - 7,56 (m, 3 H), 7,03 - 8,55 (m, 2 H), 6,81 - 7,03 (m, 2 H), 6,63 - 6,76 (m, 1 H), 5,46 - 6,34 (m, 2 H), 4,32 - 4,68 (m, 2 H), 2,07 - 4,20 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,69 phút, 589,5 [M+H]+, phương pháp 13

Ví dụ 169a (đồng phân đối ảnh 1) và Ví dụ 169b (đồng phân đối ảnh 2): các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua

Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 169, 0,25 g, 0,4 mmol) được hòa tan trong Etanol (5 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Whelk 0-1 (R,R) (25 x 2 cm), 10 um; Pha động: n-hexan/ (Etanol/metanol 1/1 + 0,1% isopropylamin) 75/25 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 18 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 500 µl; Nạp: 25 mg (mỗi lần nạp).

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô, HCl 1,25M trong MeOH được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 ($H_2O$ : $CH_3CN$ = 95:5 đến 50:50, với HCOOH 0,1%); trước khi làm khô HCl 1N (2 ml) được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 169a là chất rắn màu trắng (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 0,077 g, 0,0123 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A13): Rt = 16,1

phút, ee > 99%.

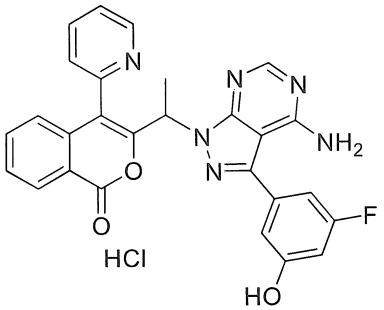
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,12 - 12,00 (m, 2 H), 8,06 - 8,46 (m, 2 H), 7,58 - 8,03 (m, 5 H), 7,37 - 7,52 (m, 3 H), 7,00 - 8,55 (m, 2 H), 6,81 - 7,00 (m, 2 H), 6,66 - 6,76 (m, 1 H), 5,49 - 6,42 (m, 2 H), 4,32 - 4,68 (m, 2 H), 2,07 - 4,20 (m, 6 H), 1,80 - 1,98 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,70 phút, 589,5 [M+H]+, phương pháp 13.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô, HCl 1,25M trong MeOH được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C18 ($H_2O$ : $CH_3CN$ = 95:5 đến 50:50, với HCOOH 0,1%); trước khi làm khô HCl 1N (2 ml) được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất 169b là chất rắn màu trắng (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 0,072 g, 0,115 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A13): Rt = 19,0 phút, ee = 98,2%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,13 - 12,15 (m, 2 H), 8,06 - 8,48 (m, 2 H), 7,58 - 8,06 (m, 5 H), 7,37 - 7,51 (m, 3 H), 7,00 - 8,55 (m, 2 H), 6,81 - 7,00 (m, 2 H), 6,66 - 6,77 (m, 1 H), 5,50 - 6,45 (m, 2 H), 4,32 - 4,68 (m, 2 H), 2,09 - 4,23 (m, 6 H), 1,80 - 1,98 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,66 phút, 589,3 [M+H]+, phương pháp 14.

Ví dụ 170

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



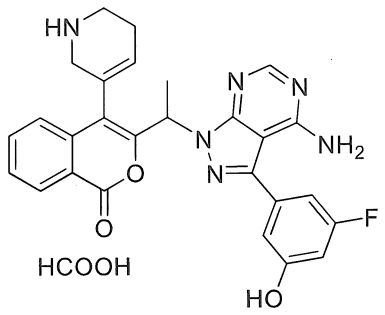

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 162, từ 3-(1-(4-Amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on (chất trung gian D34), và axit (3-flo-5-hydroxyphenyl)boronic tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,29 (br. s., 1 H), 8,70 (br. s., 1 H), 8,19 - 8,29 (m, 2 H), 7,97 (br. s., 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,43

- 7,60 (m, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,71 (dt, 1 H), 6,50 - 8,60 (m, 2 H), 5,81 - 5,91 (m, 1 H), 1,87 (d, 3 H). UPLC-MS: 0,80 phút, 495,0 [M+H]+, phương pháp 12.

Ví dụ 171

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on format

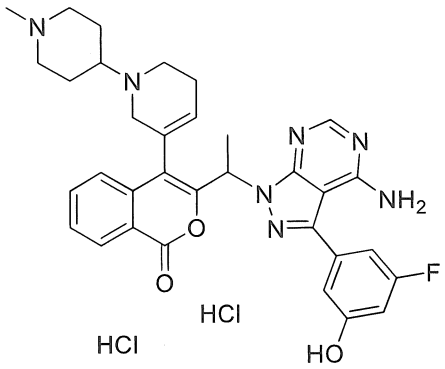



3-(1-(4-Amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua (ví dụ 169, 0,5 g, 0,799 mmol), được hòa tan trong DCM (3 ml) ở 0°C; DIPEA (0,395 ml, 2,262 mmol) và 1-cloetyl cacbonochloridate (0,651 ml, 6,03 mmol) được thêm ở 0°C trong khi khuấy mạnh và phản ứng được khuấy trong 5 phút ở 0 °C và trong 2 giờ ở 60 °C. Phản ứng được làm mát đến RT và được ngừng bằng 5 ml MeOH; hỗn hợp được khuấy thêm 2,5 giờ ở 60 °C và được cho bay hơi trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo trên cột C-18 ($H_2O$ : $CH_3CN$ = 95:5 đến 50:50, với HCOOH 0,1%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,068 g, 0,125 mmol, 16%).

$^1$H NMR (400 MHz, *DMSO-$d_6$*) δ ppm 10,18 - 10,30 (m, 1 H), 9,04 - 9,65 (m, 2 H), 8,25 - 8,31 (m, 1 H), 8,11 - 8,22 (m, 2 H), 7,83 - 7,94 (m, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 6,81 - 6,99 (m, 2 H), 6,62 - 6,75 (m, 1 H), 6,13 - 8,50 (m, 2 H), 5,55 - 6,29 (m, 2 H), 2,35 - 4,18 (m, 6 H), 1,80 - 1,95 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,60 phút, 499,4 [M+H]+, phương pháp 13

Ví dụ 172

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua

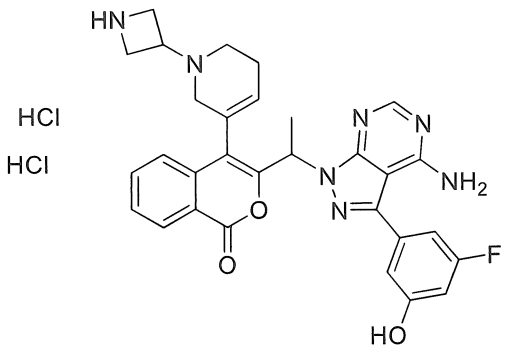



Thêm vào dung dịch của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on format (ví dụ 171, 0,03 g, 0,055 mmol), 1-metylpiperidin-4-one (0,08 ml, 0,066 mmol) và DIPEA (0,009 ml, 0,055 mmol) trong DCM (2 ml) $Na_2SO_4$ khô và hỗn hợp được khuấy ở RT trong 10 phút. AcOH (0,009 ml, 0,165 mmol) và natri triaxetoxyborohydrit (0,023 g, 0,11 mmol) được thêm theo thứ tự và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở RT. Phản ứng được ngừng bằng cách thêm HCl 2M (2 ml), hỗn hợp được lọc và dịch lọc được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh pha đảo on cột C18 của Biotage (nước/MeCN 90/10 + 0,1% HCOOH đến nước/MeCN 5/95 + 0,01%HCOOH). Trước khi làm khô HCl 2M (2 ml) được thêm vào và hỗn hợp được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,025 g, 0,037 mmol, 68 %).

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,58 - 10,68 (m, 2 H), 8,08 - 8,40 (m, 2 H), 7,81 - 7,99 (m, 1 H), 7,59 - 7,74 (m, 1 H), 7,43 - 7,55 (m, 1 H), 6,78 - 6,97 (m, 2 H), 6,56 - 6,73 (m, 1 H), 6,45 - 7,75 (m, 2 H), 6,09 - 6,29 (m, 1 H), 5,26 - 6,08 (m, 1 H), 2,54 - 3,29 (m, 13 H), 1,40 - 2,45 (m, 8 H). UPLC-MS: 0,89 phút, 596,5 [M+H]+, phương pháp 15

Ví dụ 173

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on dihydroclorua

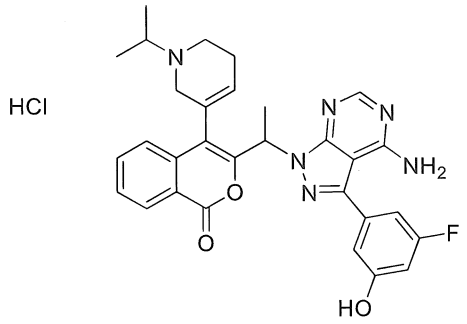



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 172 từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on format (ví dụ 171, 0,03 g, 0,055 mmol) và tert-butyl 3-oxoazetidin-1-carboxylat (0,019 g, 0,110 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,019 g, 0,030 mmol, 55 %).

$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,43 - 8,56 (m, 1 H), 8,16 - 8,30 (m, 1 H), 7,82 - 7,95 (m, 1 H), 7,75 - 8,01 (m, 2 H), 7,52 - 7,72 (m, 1 H), 6,87 - 7,06 (m, 2 H), 6,64 - 6,80 (m, 1 H), 5,90 - 6,58 (m, 2 H), 3,30 - 4,90 (m, 9 H), 2,41 - 3,04 (m, 2 H), 1,92 - 2,22 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,78 phút, 554,4 [M+H]+, phương pháp 15

Ví dụ 174

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-isopropyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua



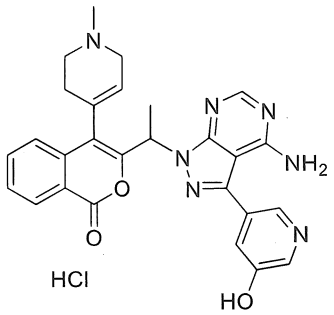

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 172 từ 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on format (ví dụ 171, 0,061 g, 0,122 mmol) và axeton (0,010 mL, 0,134 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, 0,003 mmol, 3%).

$^1$H NMR (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 8,13 - 8,53 (m, 2 H), 7,47 - 8,01 (m, 3 H), 6,85 - 7,04 (m, 2 H), 6,62 - 6,78 (m, 1 H), 5,72 - 6,48 (m, 2 H), 3,38 - 4,47

(m, 5 H), 2,36 - 3,09 (m, 2 H), 1,91 - 2,26 (m, 3 H), 1,38 - 1,69 (m, 6 H). UPLC-MS: 0,63 phút, 541,5 [M+H]+, phương pháp 13

Ví dụ 175

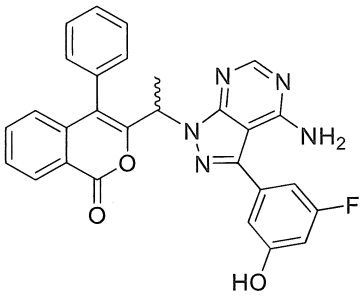
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua




Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như cách điều chế của ví dụ 162, từ 3-(1-(4-amino-3-iot-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on axit formic salt (chất trung gian D4, 0,050 g), và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-ol (0,023 g, 0,104 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,014 g, 0,026 mmol).

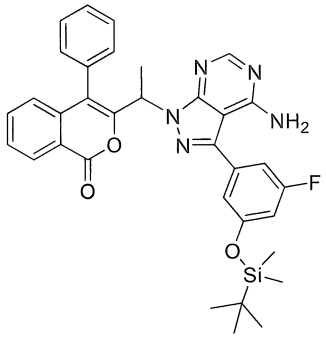
$^1$H NMR (400 MHz, *DMSO-$d_6$*) δ ppm 11,03 - 11,70 (m, 2 H), 8,30 - 8,59 (m, 3 H), 8,10 - 8,24 (m, 1 H), 7,76 - 8,04 (m, 3 H), 7,72 - 8,29 (m, 2 H), 7,48 - 7,70 (m, 1 H), 5,44 - 6,47 (m, 2 H), 2,87 - 2,99 (m, 3 H), 2,44 - 4,08 (m, 6 H), 1,81 - 2,05 (m, 3 H). UPLC-MS: 0,42 phút, 496,4 [M+H]+, phương pháp 13

Các ví dụ 176a (Đồng phân đối ảnh 1) và 176b (Đồng phân đối ảnh 2): các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on




Bước 1. 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian

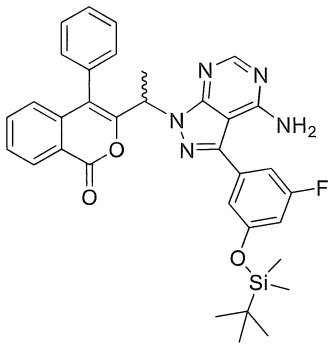
Q.1)



Thêm vào hỗn hợp được khuấy của 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (ví dụ 40, 0,20 mmol) và imidazol (40,8 mg, 0,60 mmol) trong DMF (1 ml) TBDMSCl (45,2 mg, 0,30 mmol) ở RT và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Imidazol (16 mg) và TBDMSCl (36 mg) bổ sung được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ thêm 2 giờ. Imidazol (27 mg) và TBDMSCl (121 mg) bổ sung được thêm vào và khuấy liên tục qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng HCl 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh sạch bằng cách lọc trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 95 : 5) để tạo ra 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian Q.1, 112 mg, 0,184 mmol, 92%).

UPLC-MS: 1,57 phút, 608,4 [M+H]+, phương pháp 13

Bước 2. Các đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (Chất trung gian Q.2 và Q.3)



Raxemat 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian

Q.1, 0,124 g, 0,204 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của DCM (5 ml) và Etanol/metanol 1/1 (6 ml) và được đưa vào tách bất đối bằng sắc kí điều chế bất đối. Điều kiện: Cột: Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 µm; Pha động: n n-hexan/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1% isopropylamin) 90/10 % thể tích/thể tích; Tốc độ dòng: 17 ml/phút; Dò DAD: 220 nm; Loop: 500 µl; Nạp: 5 mg/lần nạp.

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian Q.2 (chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất, 40 mg, 0,066 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A4): Rt = 15,7 phút, ee > 99%. UPLC-MS: 1,57 phút, 608,4 [M+H]+, phương pháp 13

Các phân đoạn chứa chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được cho bay hơi đến khô để tạo ra chất trung gian Q.3 (đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai, 38 mg, 0,063 mmol). HPLC bất đối xứng (Phương pháp A4): Rt = 17,8 phút, ee = 99%. UPLC-MS: 1,57 phút, 608,4 [M+H]+, phương pháp 13

Bước 3. Ví dụ 176a, đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

Đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian Q.2, chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện được mô tả trên đây, 40 mg, 0,065 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (0,2 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 97 : 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (28 mg, 0,056 mmol, 87%). Hợp chất này được chứng minh là đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A5: Rt = 12,0 phút, ee = 98,6%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,28 (br. s., 1 H), 8,19 - 8,26 (m, 2 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 3 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 6,87 - 6,92 (m, 2 H), 6,82 - 6,87 (m, 1 H), 6,70 (dt, 1 H), 6,0 - 8,5 (m, 2 H), 5,76 (q, 1 H), 1,85 (d, 3 H). UPLC-MS: 1,04 phút, 494,3 [M+H]+, phương pháp 13.

Bước 4. Ví dụ 176b, đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-

1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on

Đồng phân đối ảnh đơn 3-(1-(4-amino-3-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on (chất trung gian Q.3, đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai trong các điều kiện được mô tả trên đây, 0,038 g, 0,063 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1M trong EtOH (0,2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong áp suất giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí cột nhanh trên cột gel silic đioxit (DCM đối với DCM : MeOH = 97 : 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,025 g, 0,05 mmol, 80%). Hợp chất này được chứng minh là chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất trong các điều kiện của HPLC bất đối của phương pháp A5: Rt = 7,3 phút, ee > 99%.

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10,24 (br. s., 1 H), 8,20 - 8,25 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 3 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 6,87 - 6,93 (m, 2 H), 6,81 - 6,86 (m, 1 H), 6,68 (dt, 1 H), 6,00 - 8,50 (m, 2 H), 5,70 - 5,78 (m, 1 H), 1,84 (d, 3 H). UPLC-MS: 1,04 phút, 494,3 [M+H]+, phương pháp 13.

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế.

Xác định in vitro hoạt tính ức chế enzym PI3K trong thử nghiệm không có tế bào

Các protein tái tổ hợp của người PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ và PI3Kδ được mua của Millipore Ltd (Billerica, MA). Các hợp chất được hòa tan ở 0,5mM trong DMSO và được thử ở các nồng độ khác nhau về hoạt tính của chúng chống lại PI3Ks sử dụng thử nghiệm ADP-Glo™ Kinaza (Promega, Madison WI) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tóm lại, các phản ứng kinaza được thực hiện trong các đĩa màu trắng 384 giếng (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen). Mỗi giếng được nạp 0,1µl các hợp chất thử nghiệm và 2,5µl của đệm phản ứng 2x (Tris 40mM pH7,5, EGTA 0,5mM, $Na_3VO_4$ 0,5mM, β-glycerophosphat 5mM, BSA 0,1mg/ml, DTT 1mM), chứa các cơ chất PI và PS 50µM (muối L-α-phosphatidylinositol natri và L-α-phosphatidyl-L-serin, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) và các protein tái tổ hợp PI3K (PI3Kγ 0,25ng/µl, PI3Kδ 1ng/µl, PI3Kα 0,125ng/µl, PI3Kβ 1ng/µl).

Các phản ứng được bắt đầu bằng cách thêm 2,5µl dung dịch ATP 2x vào mỗi giếng (nồng độ cuối: PI3Kγ ATP 30µM; PI3Kδ ATP 80µM; PI3Kα ATP 50µM;

PI3Kβ ATP 100μM) và được ủ 60 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, mỗi phản ứng kinaza được ủ trong 40 phút với 5μl chất phản ứng ADP-Glo™, sau đó xả ATP chưa dùng hết. Sau đó, chất phản ứng phát hiện kinaza (10μl) được thêm vào trong mỗi giếng để chuyển hóa ADP thành ATP và cho phép ATP được tổng hợp mới được đo, sử dụng phản ứng luxiferaza/luxiferin. Sau 60 phút ủ, tín hiệu phát quang được đo sử dụng đầu đọc Wallac EnVision® multilabel reader (PerkinElmer, Waltham MA).

Việc hiệu chỉnh đường cong và tính toán IC50 được thực hiện sử dụng mô hình bốn thông số trong XLfit (IDBS, Guilford, UK) cho Microsoft Excel (Microsoft, Redmont, WA).

Các kết quả là được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Các kết quả xác định in vitro của hoạt tính ức chế enzym PI3K trong thử nghiệm không tế bào

| Hợp chất của Ví dụ N. | Ức chế PI3K alpha | Ức chế PI3K beta | Ức chế PI3K delta | Ức chế PI3K gama |
|---|---|---|---|---|
| 1 | | + | ++ | ++ |
| 2 | | + | ++ | + |
| 21 | | | ++ | ++ |
| 3 | | + | ++ | + |
| 29 | | + | ++ | ++ |
| 30 | | + | ++ | ++ |
| 4 | | + | ++ | + |
| 31 | | | ++ | ++ |
| 13 | | | ++ | + |
| 10 | | | + | + |
| 14 | | | ++ | + |
| 32 | | | +++ | ++ |
| 5 | | | ++ | + + |
| 22 | + | ++ | +++ | ++ |
| 22a | + | + | +++ | + |
| 22b | | | + | |
| Chất trung gian D2 | + | ++ | +++ | ++ |
| Chất trung gian D1 | | + | ++ | ++ |
| 6 | | | ++ | ++ |
| 33 | | | +++ | ++ |
| 37 | | | ++ | + |
| 7 | | | ++ | ++ |
| Chất trung gian D3 | + | + | +++ | ++ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 40 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 41 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 8 | | | ++ | ++ |
| 36 | | + | ++ | ++ |
| 34 | | + | ++ | ++ |
| 9 | | | ++ | ++ |
| 35 | | + | +++ | ++ |
| 42 | + | | +++ | ++ |
| 16 | | | ++ | ++ |
| 23 | + | ++ | +++ | + |
| 17 | | | ++ | + |
| 18 | | ++ | ++ | + |
| 19 | | | ++ | |
| 25 | | + | +++ | ++ |
| 20 | | | ++ | |
| 38 | | + | ++ | ++ |
| 26 | | | ++ | ++ |
| 39 | | + | ++ | ++ |
| 28 | | + | +++ | ++ |
| 43 | | | ++ | + |
| 29 | + | ++ | +++ | ++ |
| 44 | + | ++ | +++ | ++ |
| 45 | + | + | +++ | + |
| 46 | | ++ | +++ | ++ |
| 46a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 46b | + | ++ | ++ | + |
| 47 | + | + | ++ | ++ |
| 48 | | | +++ | ++ |
| 49a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 49b | | + | ++ | + |
| 53 | | | ++ | + |
| 54 | | | ++ | ++ |
| 55 | | | +++ | ++ |
| 56 | | | ++ | |
| 57 | | | ++ | ++ |
| 58 | | | ++ | ++ |
| 59 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 60 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 62 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 63 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 64 | ++ | ++ | +++ | ++ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 65 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 66 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 67 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 67a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 67b | | ++ | ++ | |
| 68 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 68a | | | ++ | |
| 68b | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 70 | + | ++ | +++ | ++ |
| 71 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 72 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 73 | | ++ | +++ | + |
| 76a | | | ++ | |
| 76b | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 78 | | + | +++ | ++ |
| 81 | | | ++ | + |
| 82 | | + | +++ | ++ |
| 83 | | | ++ | + |
| 84 | | | ++ | ++ |
| 85 | | | ++ | ++ |
| 86 | | | +++ | ++ |
| 87 | ++ | | ++ | ++ |
| 88 | | ++ | ++ | + |
| 89 | | | + | ++ |
| 90 | | | ++ | |
| 91 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 92 | ++ | ++ | ++ | + |
| 93 | | | ++ | ++ |
| 94 | | | ++ | ++ |
| 95 | | | + | |
| 96 | | | ++ | |
| 97 | | | +++ | + |
| 98 | | | ++ | |
| 99 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 100 | | | ++ | |
| 101 | | | ++ | |
| 102 | | | | ++ |
| 103 | ++ | ++ | +++ | + |
| 104 | | + | ++ | + |
| 105 | | ++ | +++ | ++ |
| 108 | | | ++ | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 109 | | | ++ | ++ |
| 110 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 111 | + | | ++ | ++ |
| 112 | | + | ++ | ++ |
| 113 | | | ++ | |
| 117 | ++ | + | +++ | ++ |
| 118 | ++ | + | ++ | + |
| 119 | + | + | ++ | ++ |
| 120 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 121 | + | ++ | ++ | ++ |
| 122 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 123 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 124 | + | + | ++ | + |
| 125 | | + | ++ | + |
| 126 | | | ++ | ++ |
| 127 | | | + | |
| 128 | + | ++ | ++ | ++ |
| 129 | ++ | ++ | ++ | + |
| 130 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 131 | | + | ++ | + |
| 135 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 136 | + | ++ | +++ | + |
| 137 | + | ++ | +++ | ++ |
| 137a | | + | ++ | |
| 137b | + | ++ | +++ | ++ |
| 138° | | | + | |
| 138b | + | + | +++ | ++ |
| 139 | + | + | +++ | + |
| 140 | + | ++ | +++ | + |
| 141 | + | ++ | +++ | + |
| 142 | + | + | +++ | + |
| 143 | | ++ | ++ | + |
| 144 | + | ++ | +++ | ++ |
| 145 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 146 | + | ++ | +++ | ++ |
| 147 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 148 | + | ++ | +++ | ++ |
| 149 | + | ++ | +++ | + |
| 151 | + | ++ | ++ | ++ |
| 152 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 153 | + | ++ | +++ | + |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 154 | + | ++ | +++ | + |
| 155 | + | ++ | ++ | + |
| 156 | + | ++ | +++ | ++ |
| 157 | + | ++ | +++ | ++ |
| 158 | ++ | ++ | ++ | |
| 159 | | + | ++ | ++ |
| 160 | | ++ | +++ | ++ |
| 161 | + | + | +++ | + |
| 162 | + | | ++ | ++ |
| 163 | | | ++ | + |
| 164 | + | ++ | +++ | ++ |
| 165 | + | ++ | +++ | ++ |
| 166a | | | ++ | |
| 166b | + | ++ | +++ | ++ |
| 167a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 167b | + | ++ | +++ | ++ |
| 168a | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 168b | | + | ++ | + |
| 169 | + | ++ | +++ | ++ |
| 169a | + | ++ | +++ | ++ |
| 169b | + | ++ | | |
| 170 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 171 | ++ | ++ | +++ | + |
| 172 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 173 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 174 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 175 | ++ | +++ | +++ | ++ |
| 176a | + | + | +++ | + |
| 176b | | + | ++ | ++ |

trong đó các hợp chất được phân loại theo hiệu lực về hoạt tính ức chế của chúng đối với PI3K -alfa, -beta, -gama và -delta như sau:

+ + + : IC50 < 10 nM

+ + : IC50 nằm trong khoảng từ 10-1000 nM

+ : IC50 > 1000 nM

Xác định in vitro hoạt tính ức chế enzym PI3K trong thử nghiệm PBMCs

Các tế bào máu ngoại vi bào đơn nhân của người (Peripheral Bblood Mononuclear Cells - PBMCs) được mua từ Lonza (Basel, CH), được rửa và tái tạo

huyền phù trong môi trường RPMI 1640 (w/o Phenol Red) được bổ sung FBS 10%, glutamin 2 mM, penicillin 100 U/ml và streptomycin 100 µg/mL (Life Technologies, Carlsbad CA). Các PBMCs được đưa vào đĩa với mật độ $10^5$ tế bào/giếng trong các đĩa 96 giếng được phủ kháng thể kháng CD3 của người 6µg/ml (Biolegend, San Diego CA).

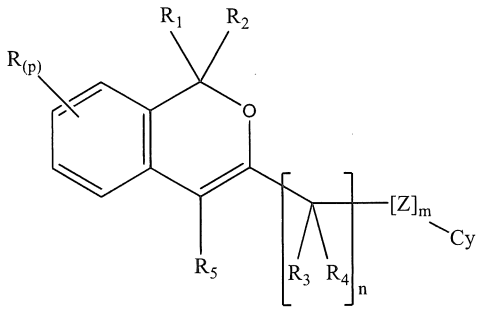
Các tế bào được xử lý trong RPMI (w/o Phenol đỏ) được bổ sung FBS 10% với các nồng độ khác nhau của các chất ức chế PI3K ($10^{-12}$M-$10^{-5}$M, nồng độ DMSO cuối 0,2%), đồng thời kích thích bằng kháng thể kháng CD28 của người 3µg/ml (BD Biosciences, San Jose CA) và được ủ trong 72 giờ ở áp suất 95% không khí và 5% $CO_2$ ở 37°C. IL-6 và IL-17 người được đo trong dịch nổi sử dụng các kit ELISA định lượng kháng thể cặp (from Life Technologies, Carlsbad CA và R&D Systems, Minneapolis MN một cách tương ứng) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các giá trị IC50 được xác định từ các đường cong đáp ứng nồng độ bằng phân tích hồi quy không tuyến tính sử dụng Graph Pad Prism v.6 (GraphPad Software, La Jolla CA).

Các hợp chất đại diện theo sáng chế thể hiện IC50 đối với tiểu đơn vị PI3K-delta thấp hơn 1 µM.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

mỗi R, khi có mặt, độc lập là:

- $OR_6$;
- $SR_6$
- $S(O)_q$—$R_8$
- $NR_{10}R_{11}$
- halogen
- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_3$-$C_7$) xycloalkyl;
- ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkynyl;
- Aryl được thế hoặc không được thế; hoặc
- Heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R_1$ và $R_2$ đều là H hoặc được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ và $R_4$, giống nhau hoặc khác nhau, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là:

- H;
- ($C_1$-$C_6$) alkyl; hoặc
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;

$R_5$ là:

- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;

- ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl;
- ($C_3$-$C_7$) xycloalkyl;
- aryl ($C_1$-$C_3$) alkyl;
- ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkenyl;
- ($C_2$-$C_6$) alkynyl;
- ($C_2$-$C_6$) aminoalkynyl
- ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế
- Aryl được thế hoặc không được thế; hoặc
- Heteroaryl được thế hoặc không được thế;

$R_6$, $R_7$ và $R_{14}$, giống nhau hoặc khác nhau, mỗi lần xuất hiện độc lập là:

- H;
- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl;
- aryl($C_1$-$C_6$)alkyl
- ($C_1$-$C_6$) alkanoyl
- arylcarbonyl; và
- aryl ($C_2$-$C_4$) alkanoyl

$R_8$ và $R_9$, giống nhau hoặc khác nhau, mỗi lần xuất hiện độc lập là

- ($C_1$-$C_6$) alkyl;
- ($C_1$-$C_6$) haloalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl;
- ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl;
- aryl được thế hoặc không được thế;
- heteroaryl được thế hoặc không được thế; hoặc
- $NR_{12}R_{13}$

$R_{10}$, $R_{11}$, $R_{12}$ và $R_{13}$, giống nhau hoặc khác nhau, mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl, ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl và ($C_1$-$C_6$) alkyl, hoặc cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết với, hoặc $R_{10}$ và $R_{11}$ hoặc $R_{12}$ và $R_{13}$

tạo thành gốc dị vòng có 5 đến 6 cạnh;

Z, khi có mặt, là nguyên tử hoặc nhóm, độc lập được chọn từ O, NH, C(O), NHC(O), C(O)NH, S, S(O) và $S(O)_2$;

m là 0 hoặc 1;

n là 1;

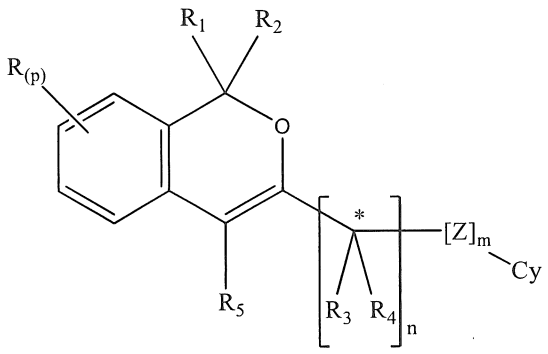
p là 0 hoặc số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

q là 1 hoặc 2;

Cy là heteroaryl được thế hoặc không được thế;

hoặc muối dược dụng của chúng.

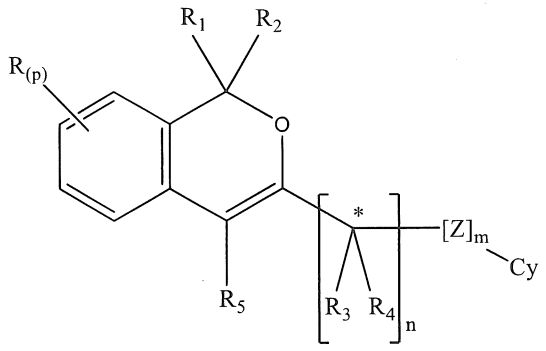
2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, có công thức (IA):




(IA)

trong đó $R_3$ có cùng ý nghĩa như được xác định ở trên, ngoại trừ H, $R_4$ là H và cấu hình tuyệt đối của cacbon bất đối (*) là (R).

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 có công thức (IA):




(IA)

trong đó $R_3$ có nghĩa như xác định trên đây, ngoại trừ H, $R_4$ là H và cấu hình tuyệt đối của cacbon bất đối (*) là (S).

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 có mặt ở dạng hỗn hợp các đồng phân không đối quang.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

$R_3$ là H hoặc ($C_1$-$C_6$) alkyl;

$R_4$ là H; và

$R_5$ là aryl ($C_1$-$C_3$) alkyl; ($C_5$-$C_7$) xycloalkenyl; ($C_2$-$C_6$) alkynyl; ($C_2$-$C_6$) aminoalkynyl; ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

p là 0 hoặc 1;

R không có mặt hoặc là halogen hoặc ($C_1$-$C_6$) alkyl;

$R_3$ được lựa chọn từ H, metyl, etyl và propyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ là phenyl; phenylmetyl; 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl; 5-thiazolyl; 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl, 1H-pyrazol-4yl, 2-, 4-, 5- hoặc 6- pyrimidinyl, xyclohexenyl, prop-1-ynyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl, 8-azabi-xyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl, hoặc 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ halogen, ($C_1$-$C_6$) alkyl, $OR_7$, -$S(O)_q$-$R_9$, -$C(O)NR_{10}R_{11}$, $COOR_{14}$, ($C_1$-$C_6$) hydroxyalkyl, ($C_1$-$C_6$) aminoalkyl được thế hoặc không được thế, ($C_1$-$C_6$) alkanoyl, ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl($C_1$-$C_6$)alkyl, heteroaryl($C_1$-$C_6$)alkyl, ($C_3$-$C_7$)xycloalkyl($C_1$-$C_6$)alkyl và $NR_{10}R_{11}$.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

p là 0;

R không có mặt;

$R_3$ là H, metyl, etyl hoặc propyl;

$R_4$ là H; và

$R_5$ là phenyl; phenylmetyl; 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl; 5-thiazolyl, 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl hoặc 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ flo, brom, metyl, metoxy, amino, dimetylamino, 4-morpholinosulfonyl, 4-(2-morpholinoethoxy), 4-morpholinometyl và 4-piperazinometyl; piperidin-1-ylmetyl, 4-metylpiperazin-1-carbonyl, (2-

(dimetylamino)etyl)-carbonyl, axetyl, phenylmetyl, phenylmethoxy-carbonyl, 4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl, pyrrolidin-1-ylmetyl, bis(2-hydroxyetyl)aminometyl, hydroxymetyl, dimetylaminometyl, (dimetylamino)-propyl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metylpiperazin-2-on-1-ylmetyl, xyclo-propylmetyl, hydroxycarbonyl, hoặc pyridin-4-ylmetyl.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

$R_3$ là H, metyl, etyl hoặc propyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ là aryl ($C_1$-$C_3$) alkyl; ($C_3$-$C_6$) heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Z, khi có mặt, là nguyên tử hoặc nhóm được lựa chọn từ O, NH, C(O), NH-C(O), C(O)-NH, S, SO và $SO_2$;

CY là 7H-purin-7-yl; 9H-purin-9-yl; 9H-purin-6-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl; 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl; 2-, 4-, 5- hoặc 6-pyrimidinyl; 2-pyrazinyl, pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl, pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl, pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl-5-on, thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, hoặc thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl, tất cả tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ halogen, ($C_1$-$C_6$) alkyl, ($C_1$-$C_6$) haloalkyl, CN, $NR_{10}R_{11}$, aryl tùy ý được thế và heteroaryl tùy ý được thế được lựa chọn từ phenyl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-pyridinyl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, pyrazin-2yl, pyrimidin-5-yl, pyridazin-4-yl và 2-, 4-, 5-thiazolyl.

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

$R_1$ và $R_2$ được kết hợp để tạo thành nhóm oxo (=O);

$R_3$ là H, metyl hoặc etyl;

$R_4$ là H;

$R_5$ là phenyl; phenylmetyl; 2-, 3- hoặc 4-pyridinyl; 5-thiazolyl, 2-, 3-, 4- hoặc 5-thienyl; 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl hoặc 4-xyclohexenyl, tất cả tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ flo, brom, metyl, metoxy, dimetylamino, morpholinosulfonyl, morpholinoethoxy, morpholinometyl và piperazinometyl; 4-metylpiperazin-1-carbonyl, 4-(2-hydroxy-

etyl)piperazin-1-yl-metyl, piperazin-2-on-1-yl-metyl, hoặc pyridin-4-ylmetyl;

Z, khi có mặt, là nguyên tử hoặc nhóm mỗi lần đều độc lập được lựa chọn từ O, NH, C(O), NH—C(O), C(O)—NH, S, SO và $SO_2$;

CY là 7H-purin-7-yl; 9H-purin-9-yl; 9H-purin-6-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-1-yl; 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl; 2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl; và 2-, 4-, 5- hoặc 6-pyrimidinyl; hoặc 2-pyrazinyl, tất cả tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ Cl, Br, F, I, metyl, triflometyl, CN; $NH_2$; $NH\text{-}CH_3$; $N(CH_3)_2$; 3-metyl-1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-4-yl; 3-flo-5-hydroxy-phenyl; 1-(3-flo-4-hydroxyphenyl); 6-, 5-, 4-hydroxypyridin-3-yl, 6-, 5-metoxy-pyridin-3-yl, 5-aminopyridin-3-yl, 5-flopyridin-3-yl, 5-flo-6-hydroxypyridin-3-yl 6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl, 5-hydroxy-6-metylpyridin-3-yl, 6-, 5-(hydroxy-metyl)pyridin-3-yl, 2-aminothiazol-5-yl; 2-(axetamino)-(thiazol-5-yl), 2-amino-pyrimidin-5-yl, 2-metoxypyrimidin-5-yl, 2-hydroxypyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, 6-hydroxypyrazin-2-yl và 3-flo-4-isopropoxyphenyl.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó mà là hợp chất isocromen được chọn từ nhóm bao gồm:

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((6-amino-9H-purin-9-yl)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylthio)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((9H-purin-6-ylthio)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylthio)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(9H-purin-6-ylthio)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(morpholinosulfonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on;
3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)propyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
4-Amino-8-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-on
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-(2-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-((9H-purin-6-ylamino)metyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3-flophenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-((4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-((4-amino-3-(1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-((4-amino-3-(3-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;

3-((4-amino-3-(1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-((4-amino-3-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-m-tolyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
4-amino-6-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etylamino)pyrimidin-5-carbonitril;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(morpholinometyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-xyclohexenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(pyridazin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(6-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)thiazol-2-yl)axetamit;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(xyclopropylmetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(4-metylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamit;
4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;
4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(pyrrolidin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((bis(2-hydroxyetyl)amino)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(hydroxymetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophen-2-yl)metyl)piperazin-2-on;
Axit 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)thiophene-2-carboxylic;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-benzyl-1H-isocromen-1-on;
4-(1H-pyrazol-4-yl)-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;
4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;
4-amino-6-((1-(4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1-oxo-1H-isocromen-3-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-carbonitril;
4-phenyl-3-(1-(pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;
4-phenyl-3-(1-(pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)pyridin-3-yl)-4-flobenzensulfonamit;
3-(1-(4-amino-3-(5-aminopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(6-hydroxypyrazin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-2-en-3-yl)-1H-isocromen-1-on hydroclorua;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(6-(metylsulfonyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-flo-6-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-6-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-3-luu huỳnh pentaflorua)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)nicotinonitril;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-aminoxyclohex-1-en-1-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(triflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on; 3-

(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
4-phenyl-3-(1-(thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;
4-phenyl-3-(1-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl)-1H-isocromen-1-on;
2-amino-N-(1-(1-oxo-4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)etyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamit;
3-(1-(4-amino-3-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl)-4-(5-(morpholinometyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2-aminothiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
4-amino-6-((1-(1-oxo-4-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-isocromen-3-yl)etyl)amino)pyrimidin-5-carbonitril;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-

on;

3-(1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(4-amino-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-5-flophenol;

5-(4-amino-1-((4-phenyl-1H-isocromen-3-yl)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)pyridin-3-ol;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(morpholinometyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;

benzyl 4-(3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1-oxo-1H-isocromen-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(piperazin-1-ylmetyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(5-(3-(dimetylamino)propyl)thiophen-2-yl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;

đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(3-(dimetylamino)propyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)phenyl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(4-(dimetylamino)butanoyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(2-(dimetylamino)axetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidine-4-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylazetidin-3-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-clo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-

(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-(xyclopropylmetyl)azetidin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-4-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-metyl-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-7-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-clo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-6-flo-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(thiazol-5-yl)-1H-isocromen-1-on;

đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(pyridin-2-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-(azetidin-3-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-isopropyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-isocromen-1-on;
3-(1-(4-amino-3-(5-hydroxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 1 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on;
đồng phân đối ảnh đơn 2 3-(1-(4-amino-3-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-4-phenyl-1H-isocromen-1-on
hoặc muối dược dụng của hợp chất isocromen này.

11. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, ở dạng riêng hoặc phối hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó m là 1.

13. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 5, trong đó m là 1.

14. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 6, trong đó m là 1.

15. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 7, trong đó m là 1.

16. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 8, trong đó m là 1.

17. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 9, trong đó m là 1.