



(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)



1-0029706

(51)⁷ A61K 31/198; C07D 487/04; A61K
31/519

(13) B

(21) 1-2019-05726

(22) 19/11/2007

(62) 1-2009-01307

(86) PCT/US2007/085100 19/11/2007

(87) WO2008/064157 29/05/2008

(30) 60/860,840 22/11/2006 US; 60/861,459 29/11/2006 US; 60/957,236 22/08/2007 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/12/2019 381

(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

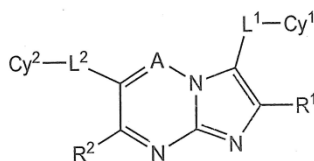
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America

(72) ZHUO, Jincong (US); XU, Meizhong (US); HE, Chunhong (CN); ZHANG, Colin (CN); QIAN, Ding-quan (CN); BURNS, David M. (US); LI, Yunlong (US); METCALF, Brian (US); YAO, Wenqing (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ KINAZA

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, trong đó A là CR³, và Cy¹, L¹, R¹, Cy², L², và R² được bộc lộ trong bản mô tả. Hợp chất này có hoạt tính ức chế kinaza, như kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan (c-Met) và hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác liên quan đến rối loạn điều hòa biểu hiện kinaza.



I

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin và imidazo[1,2-a]pyrimidin, ức chế kinaza như c-Met và hữu dụng để điều trị điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác liên quan đến rối loạn quá trình kinaza; và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza (PK) là nhóm enzym điều hòa các quy trình sinh học quan trọng khác nhau, bao gồm sự tăng trưởng tế bào, sự sống sót và biệt hóa, sự hình thành tổ chức và sự tạo hình thái, sự tạo mới mạch, sửa chữa và tái tạo mô, và nhiều quy trình khác. Protein kinaza biểu hiện các chức năng sinh lý của chúng qua việc xúc tác sự phosphoryl hóa các protein (hoặc cơ chất) và bằng cách đó điều hòa hoạt tính tế bào của các cơ chất trong điều kiện sinh học khác nhau. Ngoài các chức năng trong các mô/tổ chức bình thường, nhiều protein kinaza cũng đóng các vai trò đặc trưng hơn trong thể chủ của các bệnh ở người bao gồm bệnh ung thư. Một tập hợp nhỏ protein kinaza (cũng được gọi là protein kinaza gây ung thư), khi bị rối loạn, có thể khiến tạo thành và tăng trưởng khối u, và còn góp phần duy trì và nhân khối u (Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365). Do đó, protein kinaza gây ung thư là một trong các nhóm lớn nhất và được quan tâm nhất của đích protein trong việc can thiệp vào bệnh ung thư và phát triển thuốc.

Protein kinaza có thể được chia nhóm theo loại thụ thể và loại không thụ thể. Tyrosin kinaza kiểu thụ thể (RKT -Tyrosin kinaza thụ thể) có một phần ngoài tế bào, vùng xuyên màng, và một vùng trong tế bào, trong khi tyrosin kinaza không thụ thể hoàn toàn trong tế bào. RTK làm trung gian dẫn truyền tín hiệu đặc trưng được khởi động bởi phản ứng ngoại bào với yếu tố tăng trưởng đặc hiệu (phối tử), đặc trưng sau đó dime hóa thụ thể, kích thích hoạt tính tyrosin kinaza protein bên trong, và sự phosphoryl hóa giữa thụ thể. Do đó, các vị trí gắn kết được tạo ra đối với các phân tử dẫn truyền tín hiệu nội bào và dẫn đến sự tạo thành các phức hợp với phổ của phân tử tín hiệu trong bào chất tạo điều kiện cho đáp ứng tế bào thích hợp như phân chia tế bào, biệt hóa, hiệu ứng chuyển hóa, và các thay đổi trong vi môi trường ngoại bào

Hiện nay, ít nhất mười chín (19) phân họ RTK khác nhau đã được xác định. Một phân họ RTK, ký hiệu là phân họ HER, bao gồm EGFR, HER2, HER3 và HER4, và gắn kết các phối tử như là yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF-epithelial growth factor), TGF- α , amphiregulin, HB-EGF, betacellulin và heregulin. Họ thứ hai RTK, ký hiệu là phân họ insulin, bao gồm INS-R, the IGF-1R và IR-R. Họ thứ ba, phân họ “PDGF”, bao gồm thụ thể PDGF alpha và beta, CSFIR, c-kit và FLK-II. Các phân họ RTK khác, được gọi là phân họ FLK, bao gồm kinaza-1 gan bào thai Khu vực/Thụ thể lồng Kinaza (KDR/FLK-1 Kinase insert Domain-Receptor fetal liver kinase-1), kinaza gan bào thai 4 (FLK-4 - fetal liver kinase 4) và tyrosin kinaza 1 tương tự fms (flt-1). Hai phân họ RTK khác đã được ký hiệu là họ thụ thể FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 và FGFR4) và phân họ Met (c-Met, Ron và Sea). Bàn luận chi tiết hơn về các protein kinaza, xem ví dụ, Blume-Jensen, P. et al., *Nature*. 2001, 411(6835):355-365, và Manning, G. et al., *Science*. 2002, 298(5600):1912-1934.

Kiểu không thụ thể của tyrosin kinaza cũng nằm trong các phân họ khác nhau, bao gồm Src, Btk, Abl, Fak, và Jak. Mỗi phân họ này có thể còn được chia tiếp vào các thành phần thuộc nhiều nhóm thường có liên quan đến sự hình thành khối u. Họ Src, ví dụ, là họ lớn nhất và bao gồm Src, Fyn, Lck và Fgr cùng các enzym khác. Để bàn luận chi tiết về các kinaza này, xem Bolen JB. Nonreceptor tyrosin protein kinase. *Oncogene*. 1993, 8(8):2025-31.

Một số lượng đáng kể tyrosin kinaza (cả thụ thể và không thụ thể) thường đi cùng với bệnh ung thư (xem Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosin kinaza inhibitors in cancer therapy. *Clin. Biochem*. 2004, 37(7):618-35.). Các nghiên cứu lâm sàng gợi ý rằng sự biểu hiện quá mức hoặc rối loạn tyrosin kinaza cũng có thể có trị số tiên lượng. Ví dụ, các enzym của họ HER của các RTK có liên quan đến việc tiên lượng sớm trong bệnh ung thư vú, trực tràng hồi tràng, đầu và cổ và phổi. Sự đột biến của c-Kit tyrosin kinaza liên quan đến việc giảm tỷ lệ sống sót trong khối u liên kết dạ dày ruột non. Trong bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, sự đột biến Flt-3 dự báo sớm các bệnh không có sự sống sót. Sự biểu hiện VEGFR, điều quan trọng với sự tạo mạch khối u, có liên quan đến tỷ lệ sống sót thấp hơn trong bệnh ung thư phổi. sự biểu hiện Tie-1 kinaza tỷ lệ nghịch với sự sống sót trong bệnh ung thư phổi. Sự biểu hiện BCR-Abl là yếu tố dự đoán quan trọng của đáp ứng trong bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính và tyrosin kinaza Src là một chất chỉ thị cho dự đoán sớm trong tất cả các giai đoạn của bệnh ung thư trực tràng hồi tràng.

c-Met, tiền gen gây ung thư, là enzym thuộc phân họ khác biệt của các tyrosin kinaza thụ thể dị dime bao gồm Met, Ron, và Sea (Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). Phôi tử chỉ có ái lực cao đối với c-Met là yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF- hepatocyte growth factor), cũng được biết đến là yếu tố khuếch tán (SF -scatter factor). Sự gắn kết của HGF với c-Met gây ra hoạt hoá thụ thể này thông qua sự tự phosphoryl hóa khiến cho tăng tín hiệu độc lập thụ thể. Cả c-Met và HGF đều được biểu hiện nhiều trong một loạt các cơ quan, nhưng sự biểu hiện của chúng thường bị giới hạn ở các tế bào biểu mô và dòng trung mô, lần lượt. Các chức năng sinh học của c-Met (hoặc quá trình truyền tín hiệu c-Met) trong các mô thông thường và khối u ác tính ở người như bệnh ung thư đã được chứng minh rõ (Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292).

HGF và c-Met mỗi enzym cần thiết cho sự phát triển của động vật có vú thông thường, và sự bất thường báo cáo thấy trong cả chuột bất hoạt HGF và c-Met là phù hợp với trạng thái gần với sự biểu hiện phôi và các khuyết điểm đồng hóa biểu mô-trung mô trong quá trình sự tạo hình thái cơ quan (Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). Phù hợp với các phát hiện này, việc truyền tín hiệu và các tác động sinh học sau đó của quá trình HGF/c-Met có thể chỉ ra là quan trọng đối với phản ứng biểu mô-trung mô và điều hòa sự kết tập tế bào, xâm chiếm, sự tăng sinh và sự sống sót tế bào, sự tạo mạch, sự tạo hình thái và sự cấu tạo của cấu trúc ống ba chiều (ví dụ tế bào tế bào ống thận, sự hình thành tuyến) trong quá trình phát triển. Các kết quả cụ thể của sự hoạt hóa quá trình c-Met trong các tế bào/mô quan tâm phụ thuộc nhiều vào nồng độ.

Quá trình c-Met bị rối loạn đóng vai trò quan trọng và đôi lúc đóng vai trò nguyên nhân (trong trường hợp biến đổi gen) trong sự tạo thành, sự phát triển, duy trì và sự nhân lên của khối u (Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. et al., *Nat. Rev. Ung thư* 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26). HGF và/hoặc c-Met bị biểu hiện quá mức với các mức đáng kể ở bệnh ung thư ở người, và thường có liên quan đến các hậu quả lâm sàng xấu như bệnh nặng hơn, sự phát triển bệnh, sự di căn khối u và thời gian sống sót của đối tượng bị bệnh ngắn hơn. Hơn nữa, các đối tượng bị bệnh có mức protein HGF/c-Met cao hơn kháng lại hóa trị liệu và xạ trị liệu nhiều hơn. Ngoài biểu hiện HGF/c-Met bất thường, thụ thể c-Met cũng có thể bị hoạt hóa ở các đối tượng bị bệnh ung thư thông qua

đột biến gen (cả dòng tế bào mầm và tế bào thân) và khuếch đại gen. Mặc dù sự khuếch đại và đột biến gen là các biến đổi gen thông thường nhất đã được báo cáo thấy ở các đối tượng bị bệnh, thụ thể cũng có thể bị hoạt hóa bởi sự mất đoạn, cắt đoạn, sự sắp xếp lại gen, cũng như sự điều khiển thụ thể bất thường và cơ chế điều hòa âm mất lỗi.

Các bệnh ung thư khác nhau trong đó c-Met có liên quan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: biểu mô (ví dụ, bàng quang, vú, cổ, biểu mô tiểu quản mật, trực tràng hồi tràng, thực quản, dạ dày, đầu và cổ, thận, gan, phổi, mũi-hầu, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, tuyến giáp); bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ xương (ví dụ, bệnh ung thư tổ chức liên kết xương, bệnh ung thư tổ chức liên kết hoạt dịch, bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ vân); bệnh ung thư tổ chức liên kết mô mềm (ví dụ, MFH/bệnh ung thư tổ chức liên kết xơ, bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ trơn, bệnh ung thư tổ chức liên kết Kaposi); bệnh tạo máu ác tính (ví dụ, đa u tủy, u lympho, bệnh bạch cầu tế bào trưởng thành, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính); và các bệnh u khác (ví dụ, u nguyên bào đệm, u tế bào hình sao, u melanin, u trung biểu mô và u Wilm (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26).

Quan điểm rằng quá trình c-Met hoạt hóa đóng góp vào việc hình thành và nhân khối u và có thể là một đích tốt cho việc can thiệp có hiệu quả vào bệnh ung thư đã được củng cố hơn bởi một số nghiên cứu tiền lâm sàng (Birchmeier, C. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., *Trends in Mol. Med.* 2005, 11(6):284-292). Ví dụ, các nghiên cứu chỉ ra rằng gen dung hợp *tpo-met*, sự biểu hiện quá mức *c-met* và sự đột biến *c-met* hoạt hóa, tất cả gây ra sự hình thành gen gây ung thư của nhiều dòng tế bào mô hình khác nhau và gây ra sự hình thành khối u và sự di căn ở chuột. Quan trọng hơn, tác dụng chống u đáng kể (đôi lúc là sự đẩy lùi khối u) và tác dụng chống di căn đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* bởi các hoạt chất đặc trưng làm yếu và/hoặc ức chế sự truyền tín hiệu HGF/c-Met. Các hoạt chất bao gồm kháng thể kháng-HGF và kháng thể-c-Met, chất đối kháng peptit HGF, thụ thể c-Met bất, chất đối kháng peptit c-Met, gen đột biến c-Met âm trội, oligonucleotit đối nghĩa đặc hiệu c-Met và ribozym, và các chất ức chế kinaza c-Met chọn lọc phân tử nhỏ (Christensen, J.G. et al., *Cancer Lett.* 2005, 225(1):1-26).

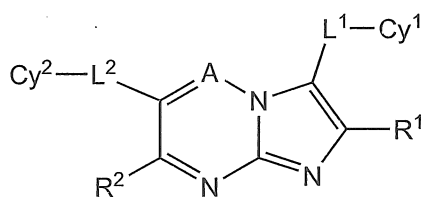
Ngoài vai trò đã xác định trong bệnh ung thư, sự dẫn truyền tín hiệu HGF/c-Met bất thường cũng có liên quan đến xơ vữa động mạch, xơ hóa phổi, xơ hóa và tăng sinh

thận, bệnh gan, bệnh dị ứng, bệnh viêm và tự miễn, bệnh mạch não, bệnh tim mạch, các tình trạng liên quan đến sự cấy ghép cơ quan (Ma, H. et al., *Atherosclerosis*. 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. et al., *Lab. Invest.* 2002, 82(8):1015-1022; Sequera-flores, A.A. et al., *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2004, 69(4)243-250; Morishita, R. et al., *Curr. Gene Ther.* 2004, 4(2)199-206; Morishita, R. et al., *Endocr. J.* 2002, 49(3)273-284; Liu, Y., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002, 11(1):23-30; Matsumoto, K. et al., *Kidney Int.* 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D.F. et al., *Int. Rev. Cytol.* 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, 18(4)345-348; Koch, A.E. et al., *Arthritis Rheum.* 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. et al., *Circ. Res.* 2005, 96(8)823-830; Eguchi, S. et al., *Clin. Transplant.* 1999, 13(6)536-544).

Mặc dù vai trò quan trọng/nguyên nhân mà quá trình c-Met đóng vai trò trong các bệnh ở người đã mô tả trên bao gồm bệnh ung thư, hiện này không có chất ức chế hoặc chất đối kháng c-Met có thể điều trị các bệnh ở người có liên quan đến sự dẫn truyền tín hiệu HGF/c-Met bất thường. Do đó, có một nhu cầu rõ ràng chưa được đáp ứng là phát triển các hợp chất mới là chất ức chế c-Met và các kinaza khác. Các hợp chất, chế phẩm, và phương pháp chữa bệnh được đề cập đến trong đây sẽ giúp đáp ứng nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất có công thức I:



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là CR³;

Cy¹ là heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z;

Cy² là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z';

L¹ là (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arylen)-(CR⁴R⁵)_q,
(CR⁴R⁵)_p-(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q,

$(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{S}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{C}(\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$,
 $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$,
 $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^6(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$,
 $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{S}(\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{S}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, hoặc
 $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc
heteroarylen này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy^3 ,
halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 ,
 OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$,
 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{P}(\text{R}^f)_2$, $\text{P}(\text{OR}^e)_2$,
 $\text{P}(\text{O})\text{R}^e\text{R}^f$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^e\text{OR}^f$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

L^2 là $(\text{CR}^7\text{R}^8)_r$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(xycloalkylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(arylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$,
 $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(heteroxycloalkylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(heteroarylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$,
 $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{O}(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{S}(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{C}(\text{O})(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$,
 $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{C}(\text{O})\text{NR}^9(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$,
 $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{NR}^9(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$,
 $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{S}(\text{O})(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{S}(\text{O})\text{NR}^9(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, hoặc
 $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc
heteroarylen này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy^4 ,
halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 ,
 OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$,
 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$,
 $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{P}(\text{R}^{f1})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{e1})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{e1}\text{R}^{f1}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{e1}\text{OR}^{f1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$,
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

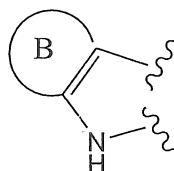
R^1 là H hoặc -W''-X''-Y''-Z'';

R^2 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^A ,
 SR^A , $\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, NR^CR^D , $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{R}^B$,
 $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^B$, $\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2\text{R}^B$, hoặc
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^C\text{R}^D$;

R^3 là H, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6}
alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^A , SR^A , $\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$,
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$, NR^CR^D , $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{NR}^C\text{R}^D$,

$\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$; trong đó said xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^5 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{f1}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{e1}})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{f1}}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e1}}\text{OR}^{\text{f1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$;

hoặc R^2 và $-\text{L}^2-\text{Cy}^2$ được liên kết với nhau để tạo thành nhóm có công thức:



trong đó vòng B là vòng aryl dung hợp hoặc vòng heteroaryl dung hợp, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, alkoxyalkyl, xyanoalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử C gắn kết với chúng tạo thành vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, alkoxyalkyl, xyanoalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

R^6 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử C gắn kết với chúng tạo thành vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl;

W, W', và W'' độc lập vắng mặt hoặc độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkylen, C₂₋₆ alkenylen, C₂₋₆ alkynylen, O, S, NR^h, CO, COO, CONR^h, SO, SO₂, SONR^h và NR^hCONRⁱ, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkylen, C₂₋₆ alkenylen, và C₂₋₆ alkynylen này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, và C₂₋₈ dialkylamino;

X, X', và X'' độc lập vắng mặt hoặc độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkylen, C₂₋₆ alkenylen, C₂₋₆ alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkylen, C₂₋₆ alkenylen, C₂₋₆ alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO₂, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₈ alkoxyalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₂₋₈ alkoxyalkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, C(O)OR^j, C(O)NR^hRⁱ, amino, C₁₋₆ alkylamino, và C₂₋₈ dialkylamino;

Y, Y', và Y'' độc lập vắng mặt hoặc độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkylen, C₂₋₆ alkenylen, C₂₋₆ alkynylen, O, S, NR^h, CO, COO, CONR^h, SO, SO₂, SONR^h, và NR^hCONRⁱ, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkylen, C₂₋₆ alkenylen, và C₂₋₆ alkynylen này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, và C₂₋₈ dialkylamino;

Z, Z', và Z'' độc lập được chọn từ H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

trong đó hai nhóm -W-X-Y-Z liền kề, cùng với các nguyên tử gắn kết với chúng, tùy ý tạo thành vòng xycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl dung

hợp 4-20 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

trong đó hai nhóm -W'-X'-Y'-Z' liên kề, cùng với các nguyên tử gắn kết với chúng, tùy ý tạo thành vòng xycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

Cy³, Cy⁴, và Cy⁵ độc lập được chọn từ aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, or 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}, P(R^{f4})₂, P(OR^{f4})₂, P(O)R^{e4}R^{f4}, P(O)OR^{e4}OR^{f4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, và S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

R^A là H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C₁₋₄ alkyl;

R^B là H, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl trong đó C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, hoặc C₂₋₄ alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C₁₋₄ alkyl;

R^C và R^D độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

hoặc R^C và R^D cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , và R^{a4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^b , R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , và R^{b4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được

thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, và C₁₋₆ haloalkoxy;

R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, và C₁₋₆ haloalkoxy;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, và C₁₋₆ haloalkoxy;

R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylxycloalkyl, arylheteroxycloalkyl, arylheteroaryl, biaryl, heteroarylxcycloalkyl, heteroarylheteroxycloalkyl, heteroarylaryl, và biheteroaryl, trong đó C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylxycloalkyl, arylheteroxycloalkyl, arylheteroaryl, biaryl, heteroarylxcycloalkyl, heteroarylheteroxycloalkyl, heteroarylaryl, và biheteroaryl này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, hydroxyalkyl, xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alkoxyalkyl, và alkoxyalkoxy;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkoxy, hydroxyalkyl, xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, C(O)OR^{a4}, C(O)R^{b4}, S(O)₂R^{b3}, alkoxyalkyl, và alkoxyalkoxy;

R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl,

xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^e , R^{e1} , R^{e2} , và R^{e4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, (C_{1-6} alkoxy)- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl;

R^f , R^{f1} , R^{f2} , và R^{f4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

R^g là H, CN, và NO_2 ;

R^h và R^i độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^j là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl;

m bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

q bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

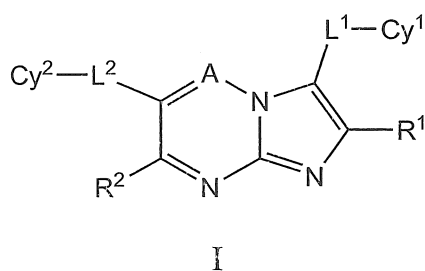
r bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

s bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

t bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4,

với điều kiện là khi A là CH, thì L^1 không phải là CO hoặc $(CR^4R^5)_u$ trong đó u bằng 1.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất ức chế kinaza, bao gồm tyrosin kinaza thụ thể như các chất thuộc phân họ Met, có công thức I:



hoặc muối được dụng hoặc tiền chất của nó, trong đó các yếu tố thành phần được xác định trong bản mô tả.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp *ex vivo* ức chế hoạt tính của tyrosin kinaza thụ thể hoặc không thụ thể, trong đó bao gồm bước cho kinaza này tiếp xúc với hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp *ex vivo* ức chế quá trình dẫn truyền tín hiệu kinaza yếu tố tăng trưởng tế bào gan/thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF/c-Met) trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp *ex vivo* ức chế hoạt tính tăng sinh của tế bào, bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế sự phát triển u ở đối tượng bị bệnh, bao gồm bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế sự di căn khối u ở đối tượng bị bệnh, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ở đối tượng bị bệnh, trong đó bệnh này đi cùng với sự rối loạn quá trình truyền tín hiệu HGF/c-MET, bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

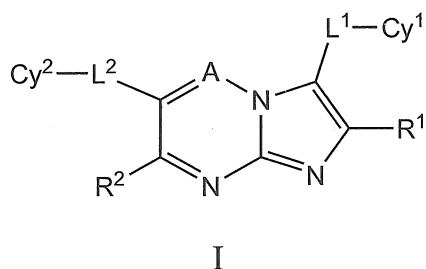
Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho đối tượng bị bệnh, bao gồm bước cho đối tượng bị bệnh này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong điều trị.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong bào chế thuốc để sử dụng trong điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế kinaza, bao gồm tyrosin kinaza thụ thể, như các chất thuộc phân họ Met, có công thức I:



hoặc muối được dụng hoặc tiền chất của nó, trong đó:

A là N hoặc CR³;

Cy¹ là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z;

Cy² là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z';

L¹ là (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)₂(CR⁴R⁵)_q, hoặc (CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_q, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d;

L² là (CR⁷R⁸)_r, (CR⁷R⁸)_s-(xycloalkylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(arylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heteroxycloalkylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heteroarylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹C(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)₂(CR⁷R⁸)_t, hoặc (CR⁷R⁸)_sS(O)₂NR⁹(CR⁷R⁸)_t, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy⁴, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}, P(R^{f1})₂, P(OR^{e1})₂, P(O)R^{e1}R^{f1}, P(O)OR^{e1}OR^{f1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

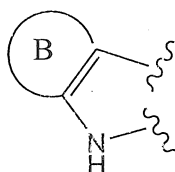
R¹ là H hoặc -W''-X''-Y''-Z'';

R² là H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, OR^A, SR^A, C(O)R^B, C(O)NR^CR^D, C(O)OR^A, OC(O)R^B, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NR^CC(O)R^B,

$\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$;

R^3 là H, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{A} , SR^{A} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$; trong đó xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^5 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{C}(\text{=NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{fl}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{el}})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{el}}\text{R}^{\text{fl}}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{el}}\text{OR}^{\text{fl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^2 và $-\text{L}^2-\text{Cy}^2$ liên kết với nhau tạo thành nhóm có công thức:



trong đó vòng B là nhân aryl ngưng tụ hoặc heteroaryl ngưng tụ, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, alkoxyalkyl, xyanoalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử C gắn kết với chúng tạo thành xycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, alkoxyalkyl, xyanoalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

R^6 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử C gắn kết với chúng tạo thành xycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl;

W, W', và W'' độc lập không có mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$ và NR^hCONR^i , trong đó mỗi C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, và C_{2-6} alkynylen tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

X, X', và X'' độc lập không có mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen, trong đó mỗi C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-8} alkoxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-8} alkoxyalkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, $C(O)OR^j$, $C(O)NR^hR^i$, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

Y, Y', và Y'' độc lập không có mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$, và NR^hCONR^i , trong đó mỗi C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, và C_{2-6} alkynylen tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

Z, Z', và Z'' độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$,

OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{P(R}^{f2}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{e2}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{e2}\text{R}^{f2}$, $\text{P(O)OR}^{e2}\text{OR}^{f2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$;

trong đó hai nhóm -W-X-Y-Z liên kề, cùng với nguyên tử gắn kết với chúng, tùy ý tạo thành vòng xycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , C(O)R^{b3} , $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, C(O)OR^{a3} , OC(O)R^{b3} , $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, S(O)R^{b3} , $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

trong đó hai -W'-X'-Y'-Z' liên kề, cùng với nguyên tử gắn kết với chúng, tùy ý tạo thành vòng xycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh ngưng tụ hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 cạnh ngưng tụ, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , C(O)R^{b3} , $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, C(O)OR^{a3} , OC(O)R^{b3} , $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, S(O)R^{b3} , $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

Cy^3 , Cy^4 , và Cy^5 độc lập được chọn từ aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a4} , SR^{a4} , C(O)R^{b4} , $\text{C(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, C(O)OR^{a4} , OC(O)R^{b4} , $\text{OC(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(O)R}^{b4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(O)OR}^{a4}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{P(R}^{f4}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{e4}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{e4}\text{R}^{f4}$, $\text{P(O)OR}^{e4}\text{OR}^{f4}$, S(O)R^{b4} , $\text{S(O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b4}$, $\text{NR}^{c4}\text{S(O)}_2\text{R}^{b4}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$;

R^A là H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^B là H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^C và R^D độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl này, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

hoặc R^C và R^D cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , và R^{a4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^b , R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , và R^{b4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylxycloalkyl, arylheteroxycloalkyl, arylheteroaryl, biaryl, heteroaryl xycloalkyl, heteroaryl heteroxycloalkyl, heteroarylaryl, và biheteroaryl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylxycloalkyl, arylheteroxycloalkyl, arylheteroaryl, biaryl, heteroaryl xycloalkyl, heteroaryl heteroxycloalkyl, heteroarylaryl, và biheteroaryl này mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hydroxyalkyl, xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alkoxyalkyl, và alkoxyalkoxy;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hydroxyalkyl, xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alkoxyalkyl, và alkoxyalkoxy;

R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^e , R^{e1} , R^{e2} , và R^{e4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, (C_{1-6} alkoxy)- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl;

R^f , R^{f1} , R^{f2} , và R^{f4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

R^g là H, CN, và NO_2 ;

R^h và R^i độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^j là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl;

m bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

q bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

r bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

s bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

t bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

Theo một số phương án, khi A là CH, thì L^1 không phải là CO hoặc $(CR^4R^5)_u$ trong đó u bằng 1.

Theo một số phương án, khi A là CH, thì L^1 không phải là $(CR^4R^5)_pC(O)(CR^4R^5)_q$ hoặc $(CR^4R^5)_v$ trong đó v bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

Theo một số phương án, khi A là CH, khi L^1 là $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(arylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pC(O)O(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pOC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pNR^6C(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)NR^6(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$, hoặc $(CR^4R^5)_pS(O)_2NR^6(CR^4R^5)_q$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

Theo một số phương án, khi A là CH, thì L^1 là $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)- $(CR^4R^5)_q$, p bằng 0, q bằng 0.

Theo một số phương án, khi A là N, thì L^1 là $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)- $(CR^4R^5)_q$, p bằng 0, q bằng 0.

Theo một số phương án, A là N.

Theo một số phương án, A là CR^3 .

Theo một số phương án, A là CH.

Theo một số phương án, Cy^1 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z.

Theo một số phương án, Cy^1 là aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z.

Theo một số phương án, Cy^1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z.

Theo một số phương án, Cy^2 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, Cy^2 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z' trong đó ít nhất một trong các nhóm -W'-X'-Y'-Z' này là $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

Theo một số phương án, Cy^2 là aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, Cy^2 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, Cy^1 là quinonlinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z.

Theo một số phương án, Cy^1 là quinolinyl.

Theo một số phương án, L^1 là $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(arylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarylen)- $(CR^4R^5)_q$, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, hoặc $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, trong đó xycloalkylen này, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^d$, $NR^cC(O)OR^a$,

$C(=NR^g)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$, $P(R^f)_2$, $P(OR^e)_2$, $P(O)R^eR^f$, $P(O)OR^eOR^f$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, L^1 là $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(arylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, L^1 là $(CR^4R^5)_m$ hoặc $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q trong đó xycloalkylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, L^1 là CH₂ hoặc CH₂CH₂ hoặc xycloalkylen.

Theo một số phương án, L^1 là CH₂ hoặc xyclopropylen.

Theo một số phương án, L^1 là $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(arylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, hoặc $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, L^1 là $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q trong đó xycloalkylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b,

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{P}(\text{R}^f)_2$, $\text{P}(\text{OR}^e)_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^e\text{R}^f$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^e\text{OR}^f$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

Theo một số phương án, L^1 là xycloalkylen.

Theo một số phương án, L^1 là xyclopropylen.

Theo một số phương án, L^1 là $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$ hoặc $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{S}(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$.

Theo một số phương án, L^1 là O hoặc S.

Theo một số phương án, L^2 là $(\text{CR}^7\text{R}^8)_r$.

Theo một số phương án, L^2 là $(\text{CR}^7\text{R}^8)_r$ và r bằng 0.

Theo một số phương án, L^2 là $(\text{CR}^7\text{R}^8)_r$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(xycloalkylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(arylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(heteroxycloalkylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, hoặc $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(heteroarylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^4 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{fl}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{el}})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{el}}\text{R}^{\text{fl}}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{el}}\text{OR}^{\text{fl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$.

Theo một số phương án, L^2 là $(\text{CR}^7\text{R}^8)_r$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(xycloalkylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ hoặc $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(arylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, trong đó xycloalkylen hoặc arylen này, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^4 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{fl}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{el}})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{el}}\text{R}^{\text{fl}}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{el}}\text{OR}^{\text{fl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$.

Theo một số phương án, L^2 là $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(xycloalkylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ hoặc $(\text{CR}^7\text{R}^8)_s$ -(arylen)- $(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, trong đó xycloalkylen hoặc arylen này, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^4 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$,

$C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$, $P(R^{f1})_2$, $P(OR^{e1})_2$, $P(O)R^{e1}R^{f1}$, $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, L^2 là xycloalkylen hoặc arylen.

Theo một số phương án, L^2 là arylen.

Theo một số phương án, Cy^2 là aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, Cy^2 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, Cy^2 là xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, Cy^2 là heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z'.

Theo một số phương án, R^1 là H.

Theo một số phương án, R^2 là H.

Theo một số phương án, R^3 là H.

Theo một số phương án, R^4 là H.

Theo một số phương án, R^5 là H.

Theo một số phương án, R^6 là H.

Theo một số phương án, R^7 là H.

Theo một số phương án, R^8 là H.

Theo một số phương án, R^9 là H.

Theo một số phương án, nhóm -W-X-Y-Z là halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$, $P(R^{f2})_2$, $P(OR^{e2})_2$, $P(O)R^{e2}R^{f2}$, $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5

phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

Theo một số phương án, nhóm -W-X-Y-Z là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, hoặc S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

Theo một số phương án, nhóm -W-X-Y-Z là halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N₃, hoặc OR^{a2}.

Theo một số phương án, nhóm -W-X-Y-Z là OR^{a2}.

Theo một số phương án, nhóm -W-X-Y-Z là metoxy.

Theo một số phương án, -W'-X'-Y'-Z' là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, và S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

Theo một số phương án, nhóm -W'-X'-Y'-Z' là halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}, P(R^{f2})₂, P(OR^{e2})₂, P(O)R^{e2}R^{f2}, P(O)OR^{e2}OR^{f2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, hoặc S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

Theo một số phương án, nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, hoặc $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

Theo một số phương án, nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , hoặc $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

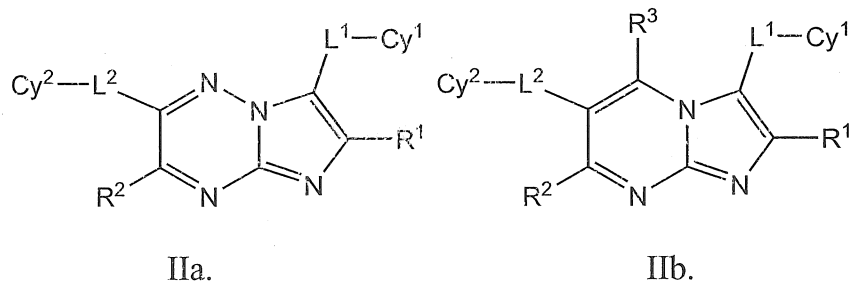
Theo một số phương án, nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , N_3 , hoặc OR^{a2} .

Theo một số phương án, nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ là halo hoặc $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

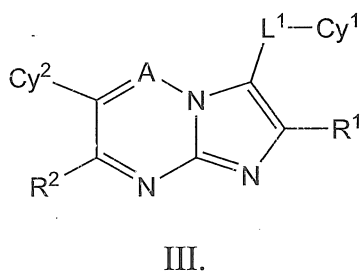
Theo một số phương án, nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ là $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

Theo một số phương án, m bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

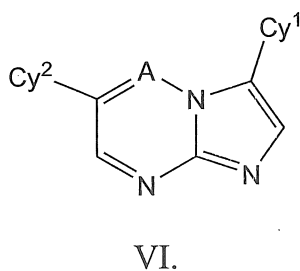
Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức IIa hoặc IIb:



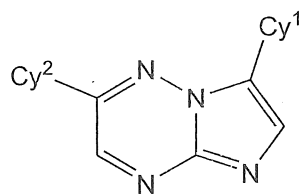
Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức III:



Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức VI:

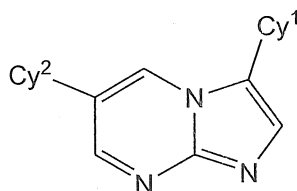


Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức VIIa:



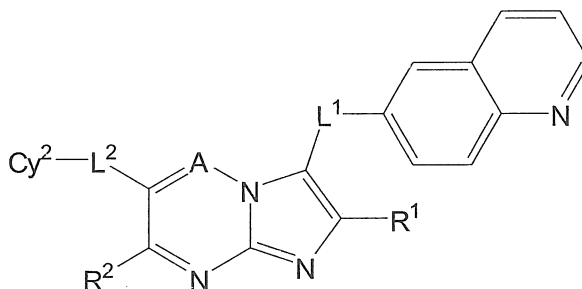
VIIa.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức VIIb:



VIIb.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức VIII:



VIII.

Trong nhiều phần khác nhau của sáng chế, phần tử thể của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ thành các nhóm hoặc trong các khoảng. Dự tính cụ thể là sáng chế bao gồm mỗi tập hợp nhỏ và tất cả các tập hợp nhỏ riêng gồm các hợp chất trong các nhóm và các khoảng. Ví dụ, thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ riêng methyl, ethyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl, và C₆ alkyl.

Hợp chất theo sáng chế cũng là hợp chất ổn định. Thuật ngữ “ổn định” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất đủ mạnh để tồn tại riêng biệt với mức độ tinh khiết hữu dụng từ hỗn hợp phản ứng, và tốt hơn nếu có thể được bào chế thành hoạt chất có tác dụng điều trị.

Cần hiểu rằng các đặc điểm nhất định theo sáng chế, để rõ ràng, được mô tả trong phạm vi các khía cạnh riêng, cũng có thể được đề cập đến kết hợp trong một phương án

riêng. Ngược lại, các đặc điểm khác nhau theo sáng chế, để cụ thể, được mô tả trong phạm vi các phương án riêng, cũng có thể được đề cập đến riêng biệt hoặc trong tập hợp nhỏ thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocarbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm methyl (Me), ethyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, t-butyl), pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), và các nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể chứa từ 1 đến 20, từ 2 đến 20, từ 1 đến 10, từ 1 đến 8, từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử carbon.

Thuật ngữ “alkylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl liên kết.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi carbon-carbon. Ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, và tương tự.

Thuật ngữ “alkenylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkenyl liên kết.

Thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba carbon-carbon. Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, và tương tự.

Thuật ngữ “alkynylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkynyl liên kết.

Thuật ngữ “haloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều halogen phần tử thế. Ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , và tương tự.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hydrocarbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) như, ví dụ, phenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử carbon.

Thuật ngữ “arylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl liên kết.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các vòng carbon không thơm bao gồm nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl tạo vòng. Các nhóm xycloalkyl có

thể bao gồm hệ vòng đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), bao gồm vòng spiro. Theo một số phương án, các nhóm xycloalkyl có thể có từ 3 đến 20 nguyên tử carbon, 3 đến 14 nguyên tử carbon, 3 đến 10 nguyên tử carbon, hoặc 3 đến 7 nguyên tử carbon. Các nhóm xycloalkyl còn có thể có 0, 1, 2, hoặc 3 liên kết đôi và/hoặc 0, 1, hoặc 2 liên kết ba. Cũng nằm trong định nghĩa về xycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là, có một liên kết chung với) vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo của pentan, penten, hexan, và hợp chất tương tự. Nhóm xycloalkyl có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ có thể liên kết thông qua hoặc phần thơm hoặc không thơm. Một hoặc nhiều nguyên tử carbon cấu tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể được oxy hóa, ví dụ, có phần tử thể oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, adamantyl, và tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm xycloalkyl liên kết.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dị vòng thơm có ít nhất một dị nguyên tử trong vòng như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm hệ đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Nguyên tử N cấu tạo vòng bất kỳ trong nhóm heteroaryl cũng có thể được oxy hóa để tạo thành gốc N-oxo. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm mà không giới hạn ở, pyridyl, N-oxopyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrol, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, và tương tự. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có từ 1 đến 20 nguyên tử carbon, và trong các phương án mở rộng từ khoảng 3 đến 20 nguyên tử carbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa từ 3 đến 14, 3 đến 7, hoặc 5 đến 6 nguyên tử cấu tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có từ 1 đến 4, từ 1 đến 3, hoặc từ 1 đến 2 dị nguyên tử.

Thuật ngữ “heteroarylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroaryl liên kết.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dị vòng không thơm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo vòng là dị nguyên tử như nguyên tử O, N, hoặc S. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm hệ nhân đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) cũng như các vòng spiro. Các nhóm “heteroxycloalkyl” ví dụ bao gồm morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxole, benzo-1,4-dioxan, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, và tương tự. Cũng nằm trong định nghĩa về heteroxycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là, có một liên kết chung với) nhân dị vòng không thơm, ví dụ các dẫn xuất phtalimidyl, naphtalimidyl, và benzo chứa dị vòng. Nhóm heteroxycloalkyl có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua hoặc phần thơm hoặc không thơm. Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các gốc trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo vòng được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo hoặc sulfido. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử carbon, và Theo một số phương án từ khoảng 3 đến 20 nguyên tử carbon. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 3 đến 20, từ 3 đến 14, từ 3 đến 7, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử cấu tạo vòng. Theo một số phương án, các nhóm heteroxycloalkyl có từ 1 đến 4, từ 1 đến 3, hoặc từ 1 đến 2 dị nguyên tử. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đơn. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 2 liên kết ba.

Thuật ngữ “heteroxycloalkylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxycloalkyl liên kết.

Thuật ngữ “arylxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm xycloalkyl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “arylheteroxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “arylheteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroaryl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “biaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl được thế bằng nhóm aryl khác.

Thuật ngữ “heteroarylxcycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm xycloalkyl được thế bằng nhóm heteroaryl.

Thuật ngữ “heteroarylheteroxycycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxycycloalkyl được thế bằng nhóm heteroaryl.

Thuật ngữ “heteroarylaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm aryl được thế bằng nhóm heteroaryl.

Thuật ngữ “biheteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroaryl được thế bằng nhóm heteroaryl khác.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom, và iot.

Thuật ngữ “halosulfanyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm sulfur có một hoặc nhiều phần tử thế halogen. Ví dụ về các nhóm halosulfanyl bao gồm nhóm pentahalosulfanyl như SF₅.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -O-alkyl. Ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), t-butoxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “hydroxylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng OH.

Thuật ngữ “xyanoalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng CN.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkoxy được thế bằng alkoxy.

Thuật ngữ “haloalkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -O- (haloalkyl).

Thuật ngữ “arylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ alkyl được thế bằng aryl và thuật ngữ “xycloalkylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ alkyl được thế bằng xycloalkyl. Ví dụ về nhóm arylalkyl bao gồm benzyl.

Thuật ngữ “heteroarylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ alkyl được thế bằng heteroaryl và thuật ngữ “heteroxycloalkylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl.

Thuật ngữ “amino” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ NH_2 .

Thuật ngữ “alkylamino” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm amino được thế bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “dialkylamino” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm amino được thế bằng hai nhóm alkyl.

Hợp chất theo sáng chế có thể là hợp chất bất đối (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các đồng phân lập thể, như đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang, được dự tính trừ khi được chỉ định khác. Hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử carbon được thế bất đối có thể được phân tách ở dạng raxemic hoặc có hoạt tính quang học. Các phương pháp để thu được dạng có hoạt tính quang học từ các hợp chất ban đầu có hoạt tính quang học đã biết trong lĩnh vực này, như bằng cách tách hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể. Nhiều đồng phân hình học của olefin, liên kết đôi $\text{C}=\text{N}$, và tương tự cũng có thể có trong các hợp chất mô tả trong đây, và tất cả các đồng phân thích hợp như vậy được dự tính trong sáng chế. Các đồng phân hình học *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được phân lập ở dạng hỗn hợp chứa các đồng phân hoặc dạng đồng phân riêng biệt.

Hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm dạng hữ biến. Các dạng hữ biến là do sự trao đổi liên kết đơn bởi một liên kết đôi liên kề cùng với sự di chuyển đồng thời của một proton. Dạng hữ biến bao gồm hữ biến dị biến proton là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức thực nghiệm và tổng điện tích. Các dạng hữ biến dị biến proton bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam - lactim, cặp amit - axit imidic, cặp enamín - imin, và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H- 1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Dạng hữ biến có thể cân bằng hoặc khóa lập thể vào một dạng bằng phép thế thích hợp.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các đồng vị của nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm nguyên tử

có cùng số nguyên tử nhưng khác về số khối lượng. Ví dụ, đồng vị của hydro bao gồm triti và đơtri.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, và muối của nó, về cơ bản được phân tách. Thuật ngữ “về cơ bản được phân tách” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất này được phân tách ít nhất một phần hoặc về cơ bản từ môi trường trong đó nó được tạo thành hoặc được phát hiện. Việc tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm chứa nhiều hợp chất theo sáng chế. Việc tách riêng về cơ bản có thể bao gồm được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó với lượng ít nhất 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% khối lượng. Các phương pháp tách riêng các hợp chất và các muối đã biết trong lĩnh vực này.

Sáng chế cũng đề cập đến muối được dụng của hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất gốc được điều chỉnh bằng cách chuyển gốc axit hoặc bazơ đang tồn tại thành dạng muối. Ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối khoáng hoặc axit hữu cơ của các phần cơ bản như amin; muối kiềm hoặc muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và tương tự. Các muối được dụng theo sáng chế bao gồm muối không độc thông thường của hợp chất gốc tạo thành, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách phản ứng các dạng axit hoặc bazơ của các hợp chất với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp chứa hai; thông thường, môi trường không phải nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp được tìm thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc các dạng liều, theo đánh giá y học, thích hợp để sử dụng cho các mô của người và động vật mà không gây ra độc tính quá mức, kích thích, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro.

Sáng chế cũng đề cập đến các tiền chất của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “tiền chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất mang liên kết đồng hóa trị sẽ giải phóng được chất gốc hoạt động khi sử dụng cho đối tượng là động vật có vú. Các tiền chất có thể được điều chế bằng cách điều chỉnh các nhóm chức có trong các hợp chất theo cách để các điều chỉnh này khi tách ra, hoặc bằng cách thủ công hoặc *in vivo*, thành hợp chất gốc. Các tiền chất bao gồm hợp chất trong đó các nhóm hydroxyl, amino, sulfhydryl, hoặc carboxyl liên kết với nhóm bất kỳ, khi sử dụng cho đối tượng động vật có vú, tách ra để tạo thành các nhóm hydroxyl, amino, sulfhydryl, hoặc carboxyl tự do tương ứng. Ví dụ về các tiền chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dẫn xuất axetat, format và benzoat của rượu và các nhóm chức amin trong các hợp chất theo sáng chế. Quy trình tổng hợp và sử dụng các tiền chất được bàn luận trong T. Higuchi và V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và trong *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987, cả hai được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các cách khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp như mô tả dưới đây, cùng với phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ tổng hợp hoặc các biến đổi trên đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng từ các hợp chất ban đầu có bán trên thị trường bằng các phương pháp và quy trình thông thường sau. Rõ ràng rằng khi đưa ra các điều kiện quy trình đặc trưng hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.); các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có ghi chú khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi với các chất phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, nhưng các điều kiện này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng phương pháp tối ưu hóa thông thường.

Các quy trình theo sáng chế có thể được kiểm soát theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, quy trình tổng hợp hợp chất này có thể được kiểm soát

bởi các phương pháp quang phổ, như phương pháp quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C) phương pháp quang phổ hồng ngoại, phương pháp quang phổ (ví dụ, phương pháp quang phổ tử ngoại khả kiến), hoặc phương pháp khối phổ, hoặc bằng phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC -high performance liquid chromatography) hoặc phương pháp sắc ký lớp mỏng.

Quy trình tổng hợp các hợp chất này có thể bao gồm bước bảo vệ và loại bỏ nhóm bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu bảo vệ và loại bỏ nhóm bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hóa học của các nhóm bảo vệ có thể tìm thấy, ví dụ, trong Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

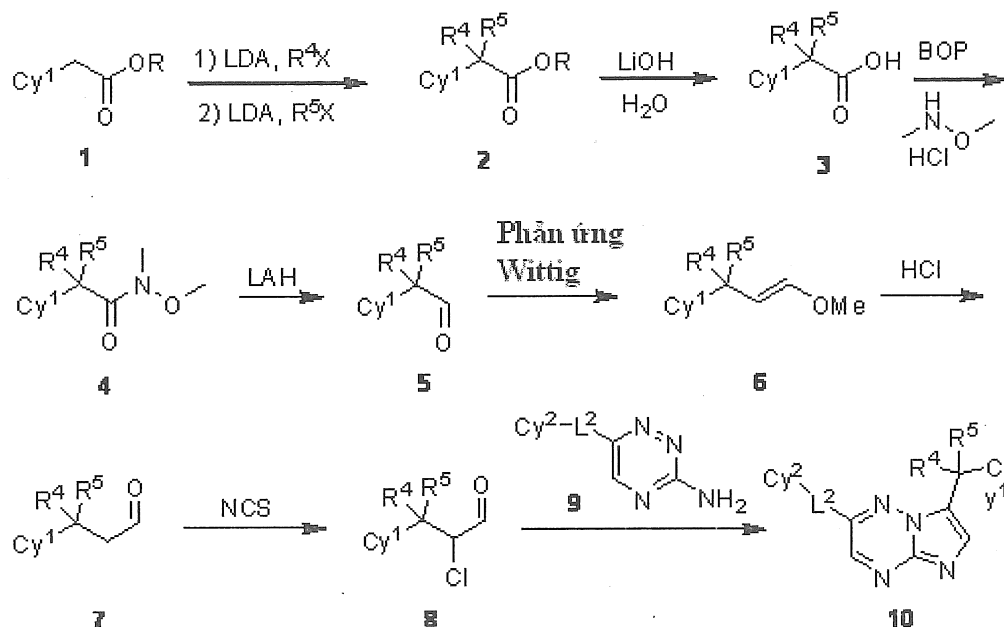
Các phản ứng của quy trình theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với hợp chất ban đầu (chất phản ứng), các hợp chất trung gian, hoặc các hợp chất ở các nhiệt độ thực hiện phản ứng, tức là, nhiệt độ có thể từ nhiệt độ đông lạnh của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đưa ra có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp nhiều hơn một dung môi. Phụ thuộc vào bước phản ứng cụ thể, dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được lựa chọn.

Bước phân tách các hỗn hợp raxemic của các hợp chất này có thể được thực hiện bằng một số phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Một phương pháp ví dụ bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng "axit phân tách đồng phân quang học" là axit hữu cơ tạo muối, có hoạt tính quang học. Hoạt chất phân tách thích hợp cho phương pháp tái kết tinh phân đoạn là các axit có hoạt tính quang học, như dạng D và L của axit tartaric, axit diasteyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic có hoạt tính quang học khác nhau. Bước phân tách các hỗn hợp raxemic này cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được nhồi hoạt chất phân tách có hoạt tính quang học (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Các chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng và các phương pháp mô tả dưới đây.

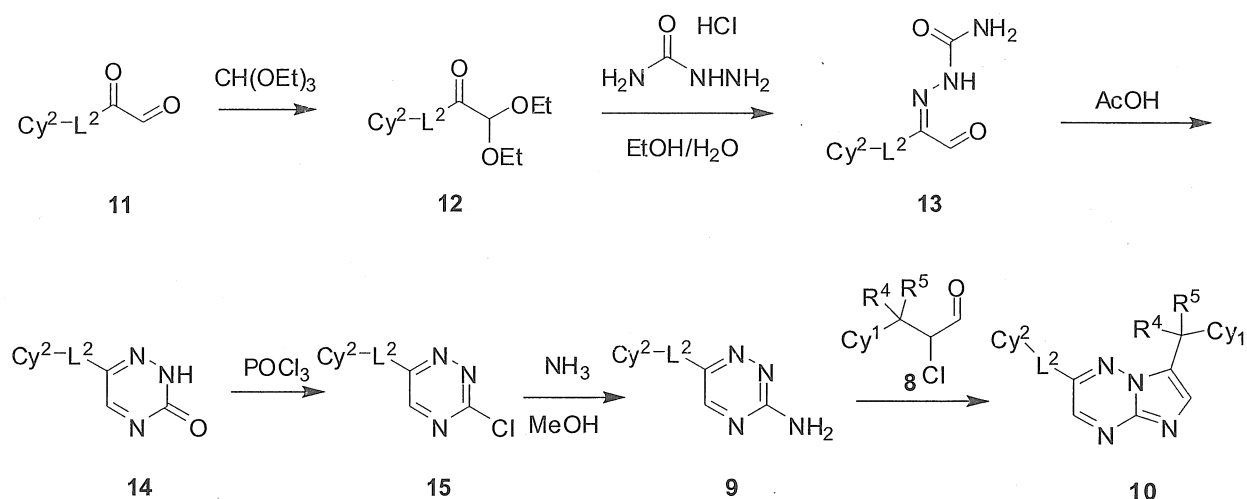
Hợp chất imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin có công thức 10 có thể được điều chế bằng các phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 1. Este 1 được alkyl hóa bằng haloalkyl (R^4X hoặc R^5X , $X = Cl, Br, I$) bằng bazơ thích hợp, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, NaH, liti diisopropylamin (LDA), natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS), hoặc liti bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS) để thu được este tương ứng 2 có thể được thủy phân thành axit 3 bằng dung dịch kiềm như liti hydroxit, natri hydroxit, hoặc kali hydroxit. Axit 3 được ghép cặp với N,O-dimetylamin hydroclorua trong sự có mặt của benzotriazol-1-yloxytris-(dimethylamino)-phosphoni hexaflophosphat (BOP), hoặc N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (EDCI), hoặc N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexaflophosphat (HATU), hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (HBTU), hoặc N,N'-dicyclohexylcarbodiimit (DCC) để thu được amit 4 sẽ được khử thành aldehyt 5 bởi liti tetrahydroaluminat (LAH). Phản ứng Wittig của aldehyt 5 với (metoxymetyl)(triphenyl)phosphoni bromua và bazơ thích hợp như NaH, liti natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS), hoặc liti bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS) để thu được hợp chất metoxyeten 6 có thể được biến đổi thành aldehyt 7 bằng cách xử lý bằng dung dịch HCl trong nước. Phản ứng của clo-aldehyt 8 có thể được điều chế từ aldehyt 7 bằng cách xử lý bằng NCS với 2-aminotriazin 9 tạo ra hợp chất imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin 10.

Sơ đồ 1



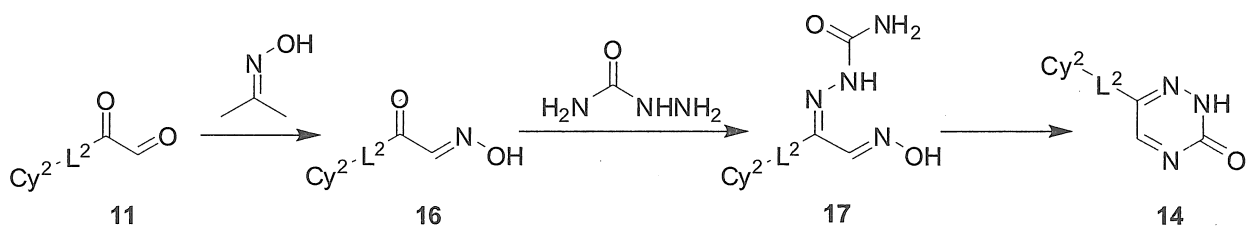
Hợp chất 2-aminotriazin 9 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 2. Semicarbazit 13 có thể được điều chế bằng phản ứng của semicarbazit hydroclorua với oxo-axetal 12 có thể tương ứng thu được từ oxo-axetaldehyt 11 bằng cách xử lý với triethylformat. Semicarbazit 13 được đóng vòng nội phân tử để thu được triazinon 14, chất 14 này có thể được biến đổi thành clorua 15 tương ứng bằng cách hồi lưu với POCl₃ trong dung môi như clofom, 1,2-dicloetan, hoặc toluen trong sự có mặt của lượng xúc tác của dimetylformamit (DMF). Clo của clorua 15 được thế bằng bằng amoniac để thu được 2-aminotriazin 9, có thể được biến đổi thành 10 bằng phản ứng với clorua 8.

Sơ đồ 2



Theo theo cách khác, triazinon 14 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 3. Oxo-axetaldehyt 11 có thể được biến đổi thành oxo-oxim tương ứng 16. Oxo-oxim 16 được cho phản ứng với semicarbazit để thu được hợp chất 17. Nhóm oxim trong hợp chất 17 được thủy phân sau đó đóng vòng nội phân tử để thu được hợp chất 14.

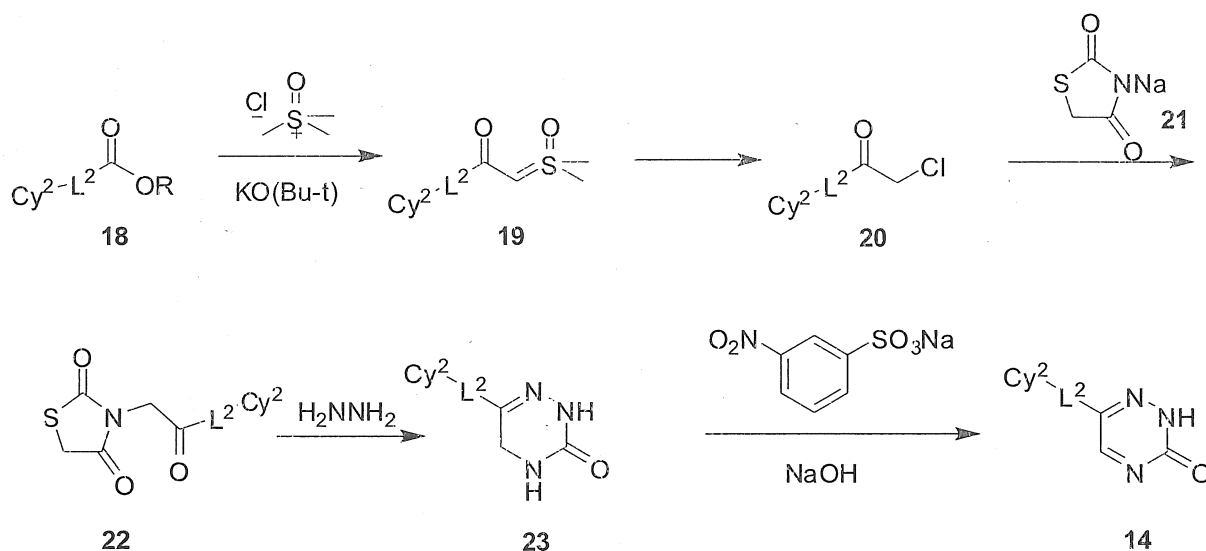
Sơ đồ 3



Theo theo cách khác, hợp chất 14 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 4. Axit este 18 có thể được biến đổi thành alpha-halo keton 20 bằng

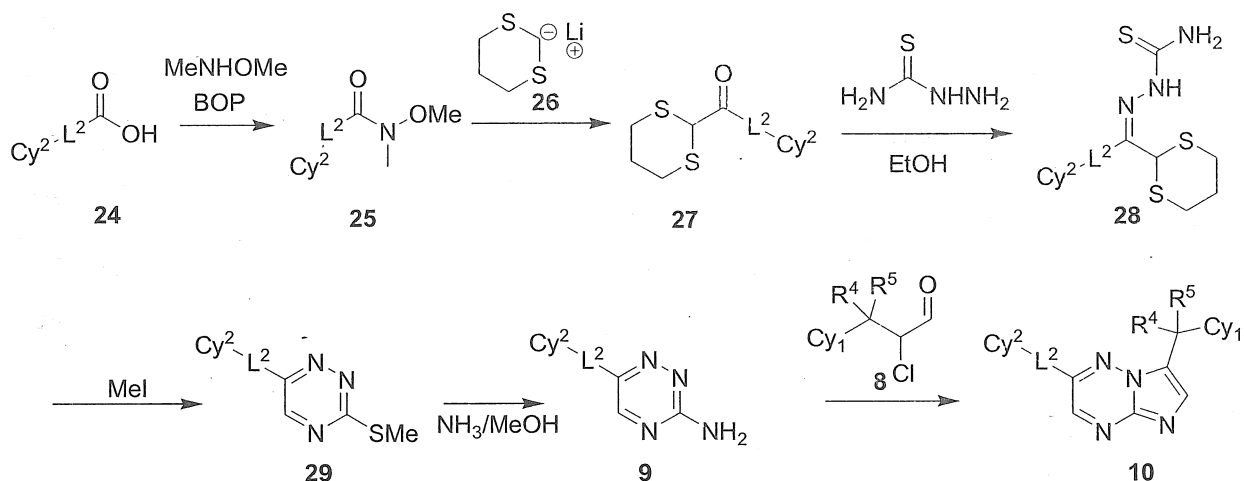
cách xử lý với dimetylsulfoxonium metylit, được điều chế bằng cách hồi lưu trimetylsulfoxonium clorua với kali tert-butoxit trong THF, sau đó phản ứng phân tách với được hydroclorua ở nhiệt độ khoảng 65°C. Hợp chất α -halo keton 20 được N-alkyl hóa bằng muối natri của 2,4-thiazolidindion để thu được 2,4-thiazolidindion được thế ở N 22 có thể được biến đổi thành dihydrotriazinon 23. Dihydrotriazinon 23 được oxy hóa bằng chất oxy hóa thích hợp như natri 3-nitrobenzensulfonat hoặc tert-butylhypochlorit hoặc DDQ để thu được triazinon 14.

Sơ đồ 4



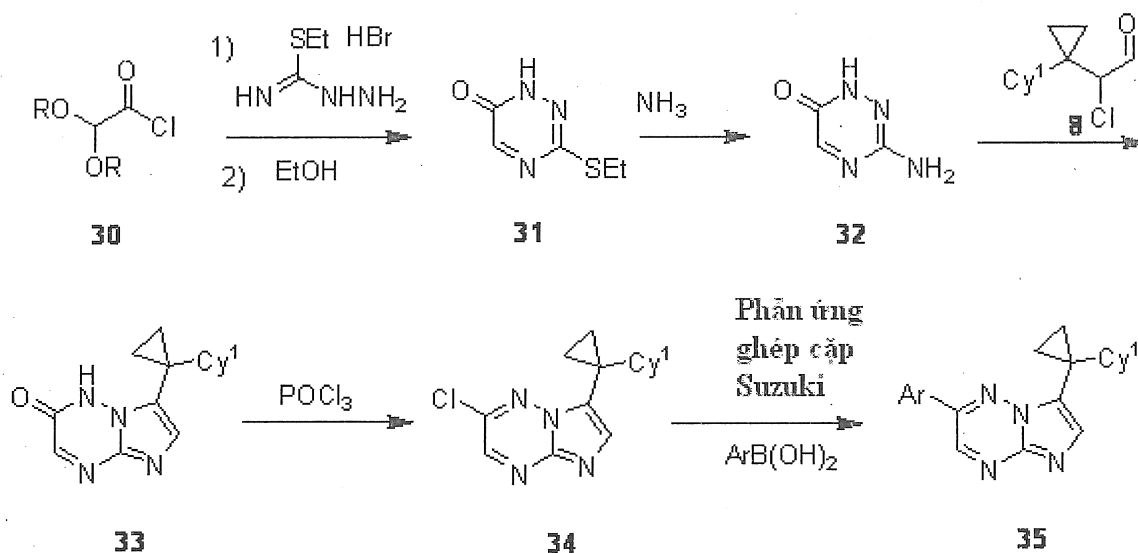
Theo cách tương tự, triazin 3 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 5. Amit 25, được điều chế bằng cách kết hợp axit 24 với N,O-dimethylhydroxylamin trong sự có mặt của BOP hoặc DCC, có thể được biến đổi thành keton tương ứng 27 bằng phản ứng với hoạt chất liti 26 có thể được điều chế bằng cách xử lý 1,3-dithian với n-butyl liti ở nhiệt độ thấp. Keton 27 được hồi lưu với thiosemicarbazit trong dung môi như etanol hoặc toluen trong sự có mặt của axit như axit 4-toluensulfonic để thu được hợp chất 28. Hợp chất 28 được alkyl hóa bằng metyl iodua trong sự có mặt của bazơ thích hợp như xesi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat hoặc natri hydroxit để thu được triazin 29 có thể được biến đổi thành hợp chất 9. Triazin 3 có thể được điều chế từ hợp chất 9 như mô tả trên.

Sơ đồ 5



Hợp chất triazin có công thức 35 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 6. Hợp chất amin 32 có thể được điều chế từ clorua 30 bằng cách xử lý với etyl hydrazinylhydrazin sau đó thế bằng hydrazin. Hợp chất 32 được cho phản ứng với axit clorua 8 để thu được triazinon 33 có thể được biến đổi thành clorua tương ứng 34. Clorua 34 được cho phản ứng Suzuki với $ArB(OH)_2$ để thu được hợp chất triazin 35.

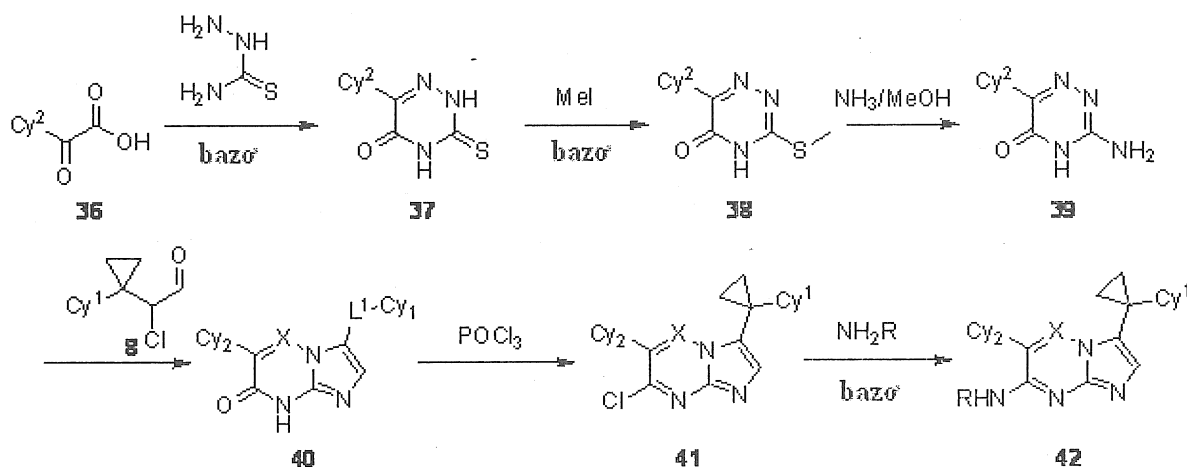
Sơ đồ 6



Hợp chất triazin có công thức 42 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 7. Axit 36 được xử lý với bằng thiosemicarbazit trong sự có mặt của bazơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc bazơ tương tự để thu được hợp chất 37 có thể được biến đổi thành hợp chất 38 bằng cách alkyl hóa với methyl iodua. Triazinon 40 có thể được điều chế từ hợp chất 38 bằng cách thay thế

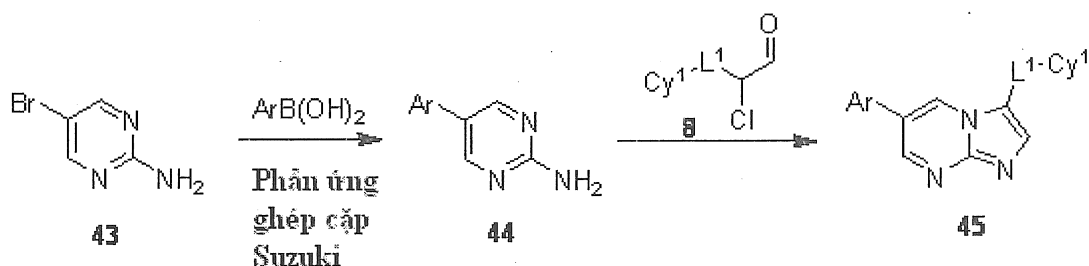
hydrazin amoniac sau đó phản ứng với clorua 8. Hợp chất 40 có thể được biến đổi thành clorua tương ứng 41 bằng cách xử lý với POCl_3 hoặc SOCl_2 . Clorua 41 được cho phản ứng với amin thích hợp để thu được hợp chất triazin 42.

Sơ đồ 7



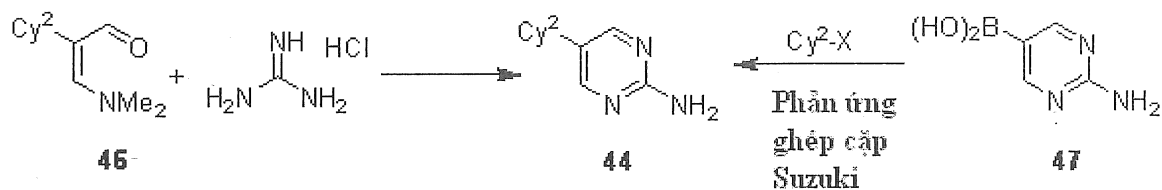
Hợp chất triazin có công thức 45 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 8. Brompyrimidin 43 được cho phản ứng ghép cặp Suzuki với axit arylboronic $\text{ArB}(\text{OH})_2$ để thu được 2-aminotriazin 44 có thể phản ứng với clo-aldehyt 8 để thu được hợp chất triazin 45.

Sơ đồ 8



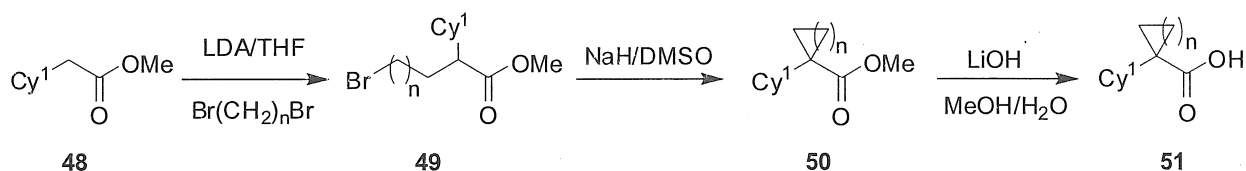
Hợp chất 2-aminotriazin 44 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 9. Hợp chất 2-aminopyrimidin 44 được điều chế bằng cách gia nhiệt hỗn hợp chứa enaminaldehyt 46 với guanin hydroclorua. Theo cách khác, axit aminopyrimidinyl boronic 47 được cho phản ứng ghép cặp Suzuki với halogenua thơm $\text{Cy}^2\text{-X}$ (Cy^2 là gốc thơm và $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) để thu được 2-aminopyrimidin 44.

Sơ đồ 9



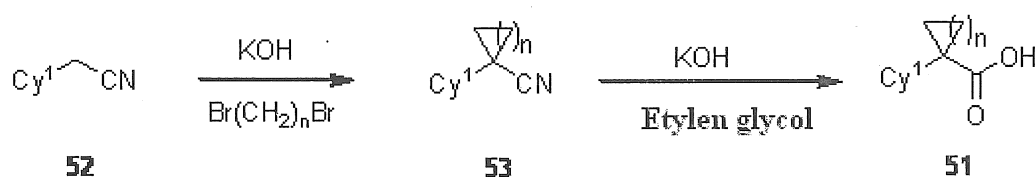
Axit xycloalkylcarboxylic công thức 51 có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 10. Metyl được thế alpha 48 được mono-alkyl hóa bằng alkylendihalogenua như etylen dibromua, 1,3-dibrompropan, và 1,4-dibrombutan để thu được hợp chất được mono-alkyl hóa 49, sau đó xử lý với hoặc 1) natri hydrua trong dimetylsuloxit (DMSO) hoặc DMF hoặc 2) liti diisopropylamit (LDA) trong THF để thu được este xycloalkylcarboxylat 50. Este xycloalkylcarboxylat 50 được thủy phân trong sự có mặt của bazơ như liti hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, hoặc bazơ tương tự để thu được axit tương ứng 51.

Sơ đồ 10



Theo cách khác, axit xycloalkylcarboxylic có công thức 51 có thể được điều chế từ nitril tương ứng 52 bằng phương pháp được thể hiện trong trong Sơ đồ 12. Axetonitril được thế ở vị trí alpha 52 được xử lý bằng kali hydroxit và alkylendihalogenua như etylen dibromua, 1,3-dibrompropan, 1,4-dibrombutan, và hợp chất tương tự để thu được xycloalkylcarbonitril được thế 53, sau đó được thủy phân để thu được axit xycloalkylcarboxylic 51.

Sơ đồ 12



Phương pháp sử dụng

Hợp chất theo sáng chế có thể điều hòa hoạt tính của protein kinaza. Protein kinaza ví dụ được điều hòa bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm RTK thuộc phân họ

HER (ví dụ, EGFR, HER2, HER3 và HER4), thuộc phân họ insulin (ví dụ, INS-R, the IGF-1R và the IR-R), thuộc phân họ PDGF (ví dụ, thụ thể PDGF alpha và beta, CSFIR, c-kit và FLK-II), thuộc phân họ FLK (ví dụ, Kinaza insert Domain-Receptor fetal liver kinaza-1 (KDR/FLK-1), the fetal liver kinaza 4 (FLK-4) và tyrosin kinaza giống fms 1 và 3 (flt-1 và flt-3)), thuộc họ thụ thể FGF (ví dụ, FGFR1, FGFR2, FGFR3 và FGFR4), thuộc phân họ Met (ví dụ, c-Met, Ron và Sea), và thuộc phân họ Src, Abl, và Jak (ví dụ, Jak1, Jak2, và Jak3). Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế điều hòa hoạt tính của c-Met.

Thuật ngữ “điều hòa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khả năng làm tăng hoặc giảm hoạt tính của một enzym hoặc thụ thể. Sự điều hòa có thể xảy ra *in vitro* hoặc *in vivo*. Sự điều hòa còn có thể xảy ra trong tế bào. Theo đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều hòa protein kinaza, như RTK, bằng cách cho tiếp xúc enzym này (hoặc tế bào hoặc mẫu chứa enzym này) với một hoặc nhiều hợp chất hoặc được phẩm bất kỳ theo sáng chế.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế một hoặc nhiều protein kinaza. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp ức chế RTK thuộc phân họ Met hoặc FLK. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp ức chế c-Met, KDR, hoặc flt-3 kinaza. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất ức chế c-Met. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc c-Met.

Xử lý tế bào (*in vitro* hoặc *in vivo*) biểu hiện protein kinaza bằng hợp chất theo sáng chế có thể gây ra sự ức chế phối tử/quá trình dẫn truyền tín hiệu kinaza và ức chế xuôi dòng các hiện tượng liên quan đến quá trình dẫn truyền tín hiệu như sự tăng sinh tế bào và tăng sự vận động tế bào. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể phong bế và/hoặc làm yếu các quy trình sinh hóa và sinh học do sự hoạt hóa quá trình c-Met, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự hoạt hóa c-Met kinaza (ví dụ sự phosphoryl hóa c-Met) và truyền tín hiệu (hoạt hóa và sự kết tập các cơ chất tế bào như Gab1, Grb2, Shc và c-Cbl, sau đó hoạt hóa một số chất chuyển đổi tiền hiệu bao gồm PI-3 kinaza, PLC- γ , STATs, ERK1/2 và FAK), sự tăng sinh và sống sót tế bào, sự vận động tế bào, sự kết tập và xâm chiếm, sự di căn, sự tạo mạch, và tương tự. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến

phương pháp ức chế phối tử/quá trình dẫn truyền tín hiệu kinaza như quá trình dẫn truyền tín hiệu kinaza HGF/c-Met trong tế bào bằng cách tiếp xúc tế bào này với hợp chất theo sáng chế. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính tăng sinh của tế bào hoặc ức chế sự vận động tế bào bằng cách tiếp xúc tế bào với hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến quá trình dẫn truyền tín hiệu kinaza bị rối loạn, bao gồm hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của protein kinaza, ở đối tượng (ví dụ, đối tượng bị bệnh) bằng cách sử dụng cho đối tượng cần được điều trị này lượng hữu hiệu hoặc liều chứa hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa nó. Theo một số phương án, kinaza bị rối loạn thuộc họ Met (ví dụ, c-Met, Ron, hoặc Sea). Theo một số phương án, kinaza bị rối loạn bị biểu hiện quá mức trong các mô bệnh của đối tượng bị bệnh. Theo một số phương án, kinaza bị rối loạn hoạt động bất thường trong các mô bệnh của đối tượng bị bệnh. Sự rối loạn của c-Met và quá trình dẫn truyền tín hiệu HGF/c-Met có nghĩa là bao gồm sự hoạt hóa của enzym thông qua các cơ chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự hoạt hóa chất tự tiết và cận tiết phụ thuộc HGF, sự biểu hiện quá mức gen và khuếch đại *c-met*, đột biến điểm, mất đoạn, cắt đoạn, sắp xếp lại, cũng như sự xử lý thụ thể c-Met bất thường và cơ chế điều hòa âm bị thiếu hụt.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong điều trị các bệnh như bệnh ung thư, xơ vữa động mạch, xơ hóa phổi, xơ hóa và tăng sinh thận, bệnh gan, bệnh dị ứng, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh mạch não, bệnh tim mạch, hoặc các bệnh liên quan đến sự cấy ghép cơ quan. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong phương pháp ức chế sự phát triển khối u hoặc sự di căn khối u ở đối tượng bị bệnh.

Các bệnh ung thư ví dụ có thể điều trị bằng phương pháp trong đây bao gồm bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư biểu mô tiểu quản mật, bệnh ung thư trực tràng hồi tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư mũi hầu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tổ chức liên kết xương, bệnh ung thư tổ chức liên kết hoạt dịch, bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ vân, MFH/bệnh ung thư tổ chức liên kết xơ, bệnh ung thư tổ chức liên kết cơ trơn, bệnh ung thư tổ chức liên kết Kaposi,

đa u tủy, u lympho, bệnh bạch cầu tế bào trưởng thành, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, u nguyên bào đệm, u tế bào hình sao, u melanin, u trung biểu mô, hoặc u Wilm, và bệnh tương tự.

Thuật ngữ “tế bào” có nghĩa để chỉ tế bào *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, tế bào *ex vivo* có thể là một phần của mẫu mô được cắt bỏ từ cơ thể như động vật có vú. Theo một số phương án, tế bào *in vitro* có thể là tế bào trong môi trường nuôi cấy tế bào. Theo một số phương án, tế bào *in vivo* là tế bào sống tiềm ẩn thể như động vật có vú.

Thuật ngữ “cho tiếp xúc” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự đưa đến với nhau của các phần chỉ định trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, “bước cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với protein kinaza” bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế cho đối tượng hoặc đối tượng bị bệnh, như người, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa protein kinaza.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “đối tượng bị bệnh,” sử dụng thay thế nhau, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn nếu chuột cống, chuột nhắt, loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt hơn nếu người.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng hợp chất hoạt động hoặc được chất gây ra đáp ứng sinh học hoặc chữa bệnh được phát hiện trong mô, hệ, động vật, cá thể hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú ý, bác sỹ hoặc thầy thuốc lâm sàng khác, bao gồm một hoặc nhiều đáp ứng sau:

(1) phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở đối tượng có thể mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng trước đó chưa từng mắc hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh;

(2) ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn chặn bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở đối tượng đã mắc hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn này; và

(3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở đối tượng đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn này (tức là, đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như làm thuyên giảm mức độ nặng của bệnh.

Liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung hoặc phương pháp điều trị như, ví dụ, hóa trị liệu, hoạt chất chống ung thư, hoạt chất gây độc tế bào, hoặc liệu pháp chống ung thư (ví dụ, xạ trị, hormon, v.v.), có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng theo sáng chế. Các hoạt chất hoặc liệu pháp có thể được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế (ví dụ, kết hợp vào dạng liều đơn nhất), hoặc các hoạt chất hoặc liệu pháp này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt bằng các đường đưa thuốc riêng.

Hoạt chất chống ung thư thích hợp bao gồm hoạt chất ức chế kinaza bao gồm trastuzumab (Herceptin), imatinib (Gleevec), gefitinib (Iressa), erlotinib hydroclorua (Tarceva), cetuximab (Erbix), bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), và chất ức chế RTK được mô tả trong, ví dụ, đơn quốc tế số WO2005/004808, WO2005/004607, WO2005/005378, WO2004/076412, WO2005/121125, WO2005/039586, WO2005/028475, WO2005/040345, WO2005/039586, WO2003/097641, WO2003/087026, WO2005/040154, WO2005/030140, WO2006/014325, WO2005/070891, WO2005/073224, WO2005/113494, và công bố đơn Patent Mỹ số 2005/0085473, 2006/0046991, và 2005/0075340.

Hoạt chất chống ung thư khác và hoạt chất hóa trị liệu thích hợp bao gồm, ví dụ, hoạt chất alkyl hóa (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ mù tạc, dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosourea và triazen) như uraxil mù tạc, clometin, xyclophosphamid (CytosanTM), ifosfamid, melphalan, clorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylen-thiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, dacarbazin, và temozolomid.

Hoạt chất chống ung thư khác hoặc hoạt chất hóa trị liệu thích hợp còn bao gồm, ví dụ, chất chống chuyển hóa (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đối kháng axit folic, chất tương tự pyrimidin, chất tương tự purin và chất ức chế adenosin deaminaza) như metotrexat, 5-fluoraxil, floxuridin, xytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabinphosphat, pentostatin, và gemxitabin.

Hoạt chất chống ung thư hoặc hoạt chất hóa trị liệu thích hợp còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm tự nhiên và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, alkaloid dừa cạn, kháng sinh kháng khối u, enzym, lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin,

ara-C, paclitaxel (TaxolTM), mithramyxin, deoxyco-formyxin, mitomycin-C, L-asparaginaza, interferon (đặc biệt là IFN- α), etoposid, và teniposid.

Hoạt chất gây độc tế bào khác bao gồm navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capexitabin, reloxafin, xyclophosphamid, ifosamid, và droloxafin.

Cũng thích hợp là hoạt chất gây độc tế bào như epidophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; phức phối trí platin như cis-platin và carboplatin; chất điều hòa đáp ứng sinh học; chất ức chế tăng trưởng; hoạt chất điều trị kháng hormone; leucovorin; tegafur; và hoạt chất kích thích tạo máu.

Hoạt chất chống ung thư bao gồm liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), kháng thể kháng phân tử đồng kích thích như CTLA-4, 4-1BB và PD-1, hoặc kháng thể kháng cytokin (IL-10, TGF- β , v.v.). Ví dụ về các kháng thể bao gồm kháng thể kháng tyrosin kinaza và/hoặc phối tử của nó như kháng thể kháng HGF và/hoặc kháng c-Met. Thuật ngữ “kháng thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ kháng thể hoàn chỉnh (ví dụ, kháng thể đơn dòng vô tính, kháng thể đa dòng, kháng thể thể khảm, kháng thể được làm giống như của người, người, v.v.) cũng như mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Hoạt chất chống ung thư khác cũng bao gồm chất ức chế kết tập tế bào miễn dịch như chất đối kháng thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Hoạt chất chống ung thư khác cũng bao gồm chất tăng cường miễn dịch như chất dẫn hoặc chất truyền tế bào T nuôi.

Hoạt chất chống ung thư khác bao gồm vaccin chống ung thư như tế bào đuôi gai, peptit tổng hợp, vaccin ADN và virus tái tổ hợp.

Phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả của tất cả các hoạt chất nêu trên đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các hoạt chất này được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành. Ví dụ, nhiều hoạt chất hóa trị liệu được mô tả trong “Physicians’ Desk Reference” (PDR, ví dụ, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Dược phẩm và dạng bào chế

Khi được bào chế thành dược phẩm, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm là hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Các

chế phẩm này có thể được điều chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được sử dụng bằng nhiều đường, phụ thuộc vào việc điều trị toàn thân hoặc cục bộ mong muốn và vào khu vực cần điều trị. việc sử dụng có thể cục bộ (bao gồm tại mắt và tại niêm mạc bao gồm đường trong mũi, âm đạo và trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc bơm bột hoặc sol khí, bao gồm bằng máy khí dung; trong khí quản, trong mũi, biểu bì và qua da), mắt, miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp phân phối tại mắt có thể bao gồm sử dụng cục bộ (thuốc nhỏ mắt), tiêm dưới kết mạc, quanh mắt hoặc trong thể kính hoặc đưa vào bằng ống thông hình cầu hoặc các vật lỏng trong mắt được đặt phẫu thuật trong túi kết mạc. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm dưới da, tiêm hoặc truyền trong màng bụng hoặc tiêm bắp; hoặc tiêm vào hộp sọ, ví dụ, tiêm vào vỏ hoặc tiêm vào tâm thất. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng liều đơn, hoặc có thể, ví dụ, bằng bơm liên tục. Dược phẩm và chế phẩm để sử dụng tại mắt có thể bao gồm cao dán qua da, thuốc mỡ, thuốc nước, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, dung dịch và bột. Có thể cần hoặc mong muốn các chất mang dược dụng thông thường, cơ bản là nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc và chất tương tự.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Trong điều chế chế phẩm theo sáng chế, hoạt chất này đặc trưng được kết hợp với một tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong một chất mang như vậy ở dạng, ví dụ, viên nang, gói bột, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi sử dụng làm chất pha loãng, tá dược có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, hoạt động như tá dược chứa nước, chất mang hoặc môi trường đối với hoạt chất. Do đó, chế phẩm này có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói bột, viên nhộng, cồn thuốc, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, sirô, sol khí (là môi trường rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% về trọng lượng là hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch tiêm được vô khuẩn, và bột đóng gói vô khuẩn.

Trong bào chế chế phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để thu được cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất này về cơ bản là không tan được, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt thích hợp nhỏ hơn 200 lỗ rây. Nếu hoạt chất về cơ bản trong nước, cỡ hạt thích hợp có thể điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo sự phân phối về cơ bản đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ khoảng 40 lỗ rây.

Ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm: hoạt chất làm trơn như talc, magiê stearat, và dầu khoáng; hoạt chất tạo ẩm; hoạt chất tạo hỗn dịch và nhũ hóa; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; hoạt chất làm ngọt; và hoạt chất điều vị. Các chế phẩm theo sáng chế có thể bào chế để giải phóng chậm, duy trì hoặc nhanh của hoạt chất sau khi sử dụng cho đối tượng bị bệnh bằng phương pháp sử dụng đã biết trong lĩnh vực này.

Chế phẩm có thể bào chế trong dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 100mg, thông thường hơn khoảng 10 đến 30mg. Thuật ngữ “các dạng liều đơn vị” để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp là các liều đơn nhất đối với đối tượng người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa một lượng đã xác định của nguyên liệu hoạt động tính toán để cho hiệu quả điều trị mong muốn, cùng với một tá dược thích hợp.

Hoạt chất có thể có hiệu quả trên một khoảng liều rộng và thường được sử dụng trong lượng có hiệu quả dược dụng. Sẽ hiểu rằng, tuy nhiên, lượng của hợp chất này được sử dụng thực sự thường sẽ được xác định bởi bác sỹ điều trị, theo tình huống tương ứng, bao gồm tình trạng bệnh được điều trị, đường đưa thuốc lựa chọn, hợp chất thực tế sử dụng, tuổi, trọng lượng, và nước đáp ứng của đối tượng bị bệnh cụ thể, độ nặng của triệu chứng bệnh, và tương tự.

Để bào chế các chế phẩm rắn như viên nén, các hoạt chất chính được kết hợp với tá dược để tạo thành chế phẩm rắn trước khi bào chế chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi nói rằng các chế phẩm tiền chế phẩm là đồng nhất, hoạt chất đặc trưng được phân tán như nhau trong chế phẩm sao cho chế phẩm này có thể dễ dàng chia nhỏ hơn thành các dạng liều đơn vị hiệu lực tương đương như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, tiền chế phẩm rắn này được chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị chứa dạng được mô tả trên chứa từ, ví dụ, hoạt chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500mg.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc cách khác pha trộn để thu được dạng liều có ưu điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa một liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần bên ngoài ở dạng

phong bì bên ngoài thành phần bên trong. Hai thành phần này có thể được bọc riêng bởi lớp bao tan trong ruột sử dụng để chống lại sự rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều nguyên liệu có thể được sử dụng cho lớp bao tan trong ruột này hoặc lớp bao, các nguyên liệu như vậy bao gồm một số axit polymeric và hỗn hợp chứa các axit polyme với nguyên liệu như shelac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được đưa vào để sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, sirô điều vị thích hợp, hỗn dịch nước hoặc dầu, và nhũ tương điều vị với các dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn thuốc và các tác dược lỏng tương tự.

Các chế phẩm để xông hít hoặc phun bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong các dung môi hữu cơ hoặc nước được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm rắn hoặc lỏng có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp như miêu tả ở trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được sử dụng qua đường miệng hoặc đường hỗn hợp qua mũi để có hiệu quả toàn thân hoặc cục bộ. Các chế phẩm có thể được khí dung bằng cách sử dụng khí trợ. Dung dịch khí dung có thể được hít thở trực tiếp từ dụng cụ khí dung hoặc dụng cụ khí dung có thể nối với chạc mặt nạ, hoặc bằng máy thở áp suất dương ngắt quãng. Chế phẩm dung dịch, hỗn dịch, hoặc bột có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc mũi từ các dụng cụ phân phối chế phẩm này theo cách thích hợp.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho đối tượng bị bệnh sẽ thay đổi phụ thuộc vào chất được sử dụng, mục đích sử dụng, như phòng bệnh hoặc điều trị, tình trạng của đối tượng bị bệnh, cách sử dụng, và tương tự. Trong áp dụng điều trị, chế phẩm có thể được sử dụng cho đối tượng bị bệnh đã mắc bệnh lượng vừa đủ để chữa bệnh hoặc ít nhất ngăn ngừa một phần các triệu chứng của bệnh và biến chứng của nó. Các liều có hiệu quả phụ thuộc vào tình trạng bệnh điều trị cũng như theo hướng dẫn của bác sỹ điều trị đang theo dõi phụ thuộc vào các yếu tố như độ nặng của bệnh, tuổi, trọng lượng và tình trạng chung của đối tượng bị bệnh, và tương tự.

Các chế phẩm được sử dụng cho đối tượng bị bệnh có thể ở dạng dược phẩm được mô tả trên. Các chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô khuẩn. Dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng

như là, hoặc được đông khô, chế phẩm đông khô được kết hợp với một chất mang nước vô trùng trước khi sử dụng. Độ pH của dược phẩm chứa hợp chất đặc trưng sẽ nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 9 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Cần hiểu rằng việc sử dụng các tá dược, chất mang, hoặc chất ổn định nhất định nêu trên sẽ gây ra sự hình thành các muối dược dụng.

Liều điều trị của các hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, sử dụng điều trị cụ thể, cách sử dụng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của đối tượng bị bệnh, và hướng dẫn của bác sĩ điều trị kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều, đặc điểm hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường đưa thuốc. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào trong dung dịch đệm sinh lý nước chứa hợp chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng/thể tích. Một số khoảng liều đặc trưng nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg trọng lượng cơ thể hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg trọng lượng cơ thể hằng ngày. Liều này có thể phụ thuộc vào nhiều biến như kiểu và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, trạng thái sức khỏe tổng thể của đối tượng bị bệnh cụ thể, hiệu lực sinh học tương ứng của hợp chất được chọn, công thức của tá dược, và đường đưa thuốc của nó. Các liều hiệu quả có thể ngoại suy từ đường cong đáp ứng - liều có được từ hệ thử nghiệm mô hình động vật hoặc *in vitro*.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bào chế kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác có thể bao gồm dược chất bất kỳ như hoạt chất kháng virus, vaccin, kháng thể, chất tăng cường miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, hoạt chất chống viêm và hoạt chất tương tự.

Hợp chất đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chất nhuộm màu huỳnh quang, chất đánh dấu spin, các hợp chất đánh dấu phóng xạ hoặc kim loại nặng theo sáng chế sẽ hữu dụng không chỉ trong việc mô tả mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để khoanh vùng và định lượng đích protein kinaza trong các mẫu mô, bao gồm người, và để xác định các phối tử kinaza bằng cách ức chế sự gắn kết của các hợp chất đánh dấu. Theo đó, sáng chế cũng đề cập đến thử nghiệm enzym kinaza chứa các hợp chất đánh dấu này.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được đánh dấu đồng vị của các hợp chất theo sáng chế. Hợp chất “đồng vị” hoặc “đánh dấu phóng xạ” là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối đặc trưng tìm thấy trong tự nhiên (tức là, có trong tự nhiên). Nuclit phóng xạ thích hợp có thể đưa vào trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ^2H (cũng ký hiệu là D cho đơtri), ^3H (cũng ký hiệu là T cho tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Nuclit phóng xạ được đưa vào trong các hợp chất được đánh dấu phóng xạ thực phẩm sẽ phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể hợp chất được đánh dấu phóng xạ. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và nước đánh dấu enzym *in vitro* IDO, các hợp chất này kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S hoặc thường sẽ hữu dụng nhất. Đối với ứng dụng mô tả phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường sẽ hữu dụng nhất.

Cần hiểu rằng “được đánh dấu phóng xạ” hoặc “các hợp chất đánh dấu” là hợp chất được đưa vào ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị phóng xạ và các hợp chất hữu cơ có thể áp dụng với các hợp chất theo sáng chế và đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế có thể được sử dụng trong các thử nghiệm sàng lọc để xác định /đánh giá các hợp chất. Theo thuật ngữ thông thường, hợp chất được xác định hoặc tổng hợp mới (tức là, hợp chất thử nghiệm) có thể được đánh giá về khả năng của nó làm giảm sự gắn kết hợp chất được đánh dấu phóng xạ theo sáng chế với enzym. Theo đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm để cạnh tranh với hợp chất được đánh dấu phóng xạ để gắn kết với enzym có tương quan trực tiếp với ái lực gắn kết của nó.

Kit

Sáng chế cũng đề cập đến kit hữu dụng trong điều trị hoặc phòng bệnh, như bệnh ung thư và các bệnh khác đã được nhắc trong đây, kit này bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa được phẩm bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Kit này còn có thể bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần kit

được phẩm thông thường khác nhau, như, ví dụ, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, vật chứa phụ, v.v., như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tờ hướng dẫn sử dụng hoặc nhãn hướng dẫn sử dụng cũng được kết hợp vào kit này để chỉ định lượng của thành phần được sử dụng, hướng dẫn đường đưa thuốc, và/hoặc hướng dẫn kết hợp các thành phần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể sau, và nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra các thông số không tới hạn khác có thể thay đổi hoặc điều chỉnh để về cơ bản thu được các kết quả giống nhau. Các hợp chất của Ví dụ được phát hiện thấy là các chất ức chế c-Met theo một hoặc nhiều thử nghiệm nêu trong đây.

Các thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được đưa ra sau đây. Trong một số ví dụ, hợp chất thô là hỗn hợp các đồng phân vùng. Đặc trưng, các đồng phân được phân tách trên quy mô điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc phương pháp sắc ký nhanh (silica gel) được chỉ ra trong các Ví dụ. Điều kiện cột phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) như sau:

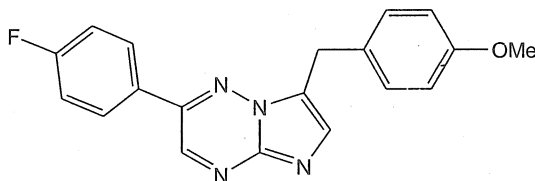
Độ pH = 2 Tinh chế: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 Tm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: TFA 0,1% trong axetonitril; tốc độ dòng = 30ml/m, gradient phân tách được tối ưu hóa đối với mỗi hợp chất bằng quy trình tối ưu được mô tả trong tài liệu ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)].

Độ pH bằng 10 Tinh chế: Waters XBridge C₁₈ 5 Tm, cột 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: NH₄OH 0,15% trong nước và pha động B: NH₄OH 0,15% trong axetonitril; tốc độ dòng = 30ml/m, gradient phân tách được tối ưu hóa đối với mỗi hợp chất using được mô tả trong tài liệu ["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)].

Các đồng phân được phân tách đặc trưng được đưa vào phương pháp khối phổ phương pháp sắc ký lỏng phân tích (LCMS) để tinh chế trong các điều kiện sau: Thiết bị: Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 Tm, 2,1 x 5,0mm, Độ: pha

động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: TFA 0,025% trong axetonitril; gradient 2% đến 80% B trong 3 phút với tốc độ dòng 1,5 mL/phút. Số liệu thời gian lưu (R_t) trong Ví dụ để chỉ các điều kiện LC/MS phân tích, trừ khi có quy định khác.

Ví dụ 1: 2-(4-flophenyl)-7-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Bước 1. 2,2-dietoxy-1-(4-flophenyl)etanon

Hỗn hợp chứa 1-(4-flophenyl)-2,2-dihydroxyetanon (4,0g, 0,024mol), etyl orthoformat (7,3g, 49mmol), và axit *p*-toluensulfonic monohydrat (200g, 1,05mol) trong diclometan (50mL) được hồi lưu trong 40 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng diclometan để thu được hợp chất mong muốn (5,2g). $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8,18-8,25 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,58-3,82 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Bước 2. 6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin-3(2H)-on

Hỗn hợp chứa 2,2-dietoxy-1-(4-flophenyl)etanon (5,2g, 23mmol), semicarbazit hydroclorua (2,6g, 24mmol) trong etanol (50mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong axit axetic (50mL) và gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được nghiền với ete etylic, lọc, và rửa bằng ete dietylic, sau đó hexan. Hợp chất kết tinh được thu nhận và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất mong muốn. (4,2g, 96%) LCMS: ($\text{M}+\text{H}$) bằng 192,1.

Bước 3. 3-clo-6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin

Hỗn hợp chứa 6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin-3(2H)-on (1,0g, 5,23mmol) và phosphoryl clorua (8,0mL) trong clofom (5,0mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội, các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (60mL), và rót vào đá và khuấy. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch kali cacbonat 2N và lọc qua đệm Celite. Lọc hữu cơ

được phân tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (3×20mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn. (600mg, 54,6%) ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,88 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), LCMS: (M+H) = 210,1/212,1.

Bước 4. 6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin

Khí amoniac được sục qua dung dịch chứa 3-clo-6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin (600mg, 0,0029mol) trong tetrahydrofuran (8mL) trong 5 phút ở nhiệt độ -40°C. Hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (550mg) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 209,1.

Bước 5. 3-(4-metoxyphephenyl)propanal

Dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (5,1mL) trong diclometan (10mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa oxalyl clorua (3,0mL, 36mmol) trong diclometan (40mL) ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Khi bổ sung hoàn toàn, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 5 phút, sau đó bổ sung dung dịch chứa 4-metoxyphephenylpropanol (3,0g, 18mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 40 phút. Sau đó, trietylamin (15mL, 110mmol) được bổ sung từng giọt vào trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan (30mL) và dừng phản ứng bằng nước (15mL). Dịch chiết hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (gradient: 3phút: 0/100 đến 23 phút: 20/80) để thu được hợp chất mong muốn (1,50g, 51%).

Bước 6. 2-clo-3-(4-metoxyphephenyl)propanal

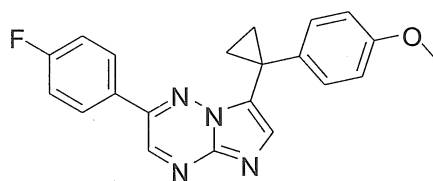
N-closucxinimit (980mg, 0,0073mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 3-(4-metoxyphephenyl)propanal (1,0g, 6,1mmol) và *D*-prolin (40mg, 0,3mmol) trong diclometan (10mL, 200mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng sau 1 giờ, dừng phản ứng bằng nước, và chiết bằng diclometan. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (860mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9,52 (s, 1H), 7,18 (dd, 2H), 6,84 (dd, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,02 (m, 1H).

Bước 7. 2-(4-flophenyl)-7-(4-metoxymethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin

Hỗn hợp chứa 6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin hydroclorua (50mg, 0,2mmol) và 2-clo-3-(4-metoxymethyl)propanal (48mg, 0,24mmol) trong rượu tert-amyl (1mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn. (7,1mg) LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 335,1$.

Ví dụ 2: 2-(4-flophenyl)-7-[1-(4-metoxymethyl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]-triazin



Bước 1. 1-metoxymethyl-4-[1-(E)-2-metoxymethyl]cyclopropylbenzene

kali tert-butoxit 1,0M trong tetrahydrofuran (THF) (6,8mL, 6,8mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn dịch chứa clo(metoxymethyl)triphenylphosphoran (2,3g, 6,8mmol) trong THF (6,0mL, 74mmol) ở nhiệt độ -10°C , sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Sau đó, hợp chất 1-(4-metoxymethyl)cyclopropanal (300mg, 1,7mmol) trong THF (2,0mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C , và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm silica gel và rửa giải bằng diclometan. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn.

Bước 2. [1-(4-metoxymethyl)cyclopropyl]acetaldehyde

HCl 1N (3,0mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-metoxymethyl-4-[1-(E)-2-metoxymethyl]cyclopropylbenzene (350mg, 1,7mmol) trong tetrahydrofuran (5,0mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 6 giờ, sau đó axit hydrochloric đặc (0,2mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, pha loãng bằng nước, và chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô trong điều kiện

áp suất giảm. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) bằng 190,9.

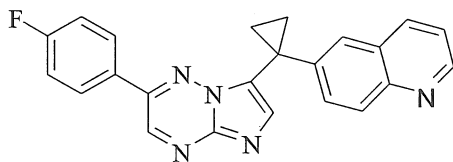
Bước 3. Clo[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]axetaldehyt

L-prolin (10mg, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]axetaldehyt (100mg, 0,53mmol) trong clofom (1mL) ở nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung *N*-closucinimit (84mg, 0,63mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng hexan và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn.

Bước 4. 2-(4-flophenyl)-7-[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]imidazo[1,2-b]-[1,2,4]-triazin

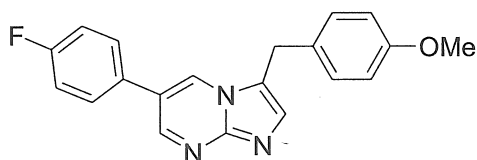
Hỗn hợp chứa 6-(4-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (20,1mg, 0,106mmol) và clo[1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl]axetaldehyt (53mg, 0,24mmol) trong rượu isopropylic (0,6mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 361,1.

Ví dụ 3: 6-(1-(2-(4-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl)xyclopropyl)quinolin



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 2. LCMS: (M+H) = 382,0.

Ví dụ 4: 6-(4-flophenyl)-3-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



Bước 1. 2-clo-5-(4-flophenyl)pyrimidin

Hỗn hợp chứa 5-brom-2-clopyrimidin (500mg, 2mmol), axit 4-flophenylboronic (430mg, 3,1mmol), phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (tỷ lệ 1:1) (210mg, 0,26mmol) và kali cacbonat (1,8g, 13mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) được chiếu xạ trong điều kiện vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội, dung môi được bốc hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất mong muốn. (376mg) LCMS: (M+H) = 209,0.

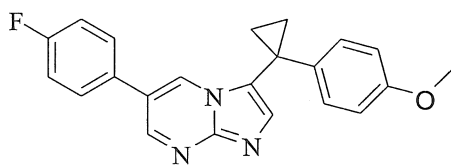
Bước 2. 5-(4-flophenyl)pyrimidin-2-amin

Hợp chất 2-clo-5-(4-flophenyl)pyrimidin (376mg) trong amoniac 7M trong metanol (10mL) trong ống kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau khi cô, hợp chất mong muốn được thu nhận (360g) được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) bằng 190,1.

Bước 3. 6-(4-flophenyl)-3-(4-metoxybenzyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin

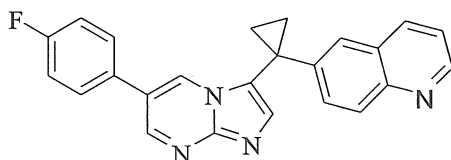
Hỗn hợp chứa 5-(4-flophenyl)pyrimidin-2-amin (50mg, 0,3mmol), 2-clo-3-(4-metoxyphenyl)propanal (52mg, 0,26mmol) trong rượu tert-amyllic (1,0mL) trong ống phản ứng kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 334,0.

Ví dụ 5: 6-(4-flophenyl)-3-(1-(4-metoxyphenyl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 4. LCMS: (M+H)⁺ = 360,1.

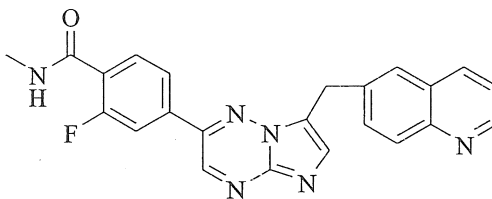
Ví dụ 6: 6-(1-(6-(4-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)xyclopropyl)quinolin



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 4.

LCMS: $(M+H)^+ = 381,0$.

Ví dụ 7: 2-flu-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Bước 1. 4-brom-3-flu-N-metoxi-N-metylbenzamid

Oxalyl clorua (38,1mL, 450mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp chứa axit 4-brom-3-flobenzoic (49,3g, 225mmol) trong diclometan (300mL). Sau đó, N,N'-dimetylformamid (1,0mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và bay hơi đồng thời với toluen 3 lần. Sau đó, phần cặn được hòa tan trong diclometan (100mL). Dung dịch này được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (30,7g, 315mmol) và kali cacbonat (120g, 900mmol) trong diclometan (300mL) và nước (300mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2×50mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn. (58,5g) LCMS: $(M+H) = 261,9/263,9$.

Bước 2. 1-(4-brom-3-flophenyl)etanon

Hợp chất metylmagiê clorua 3M trong THF (125mL, 380mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-3-flu-N-metoxi-N-metylbenzamid (58,5g, 223mmol) trong tetrahydrofuran (500mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, và dừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua trong nước lạnh (150mL). Lớp hữu cơ được phân tách và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan lại trong etyl axetat (100mL). Lớp nước được pha loãng bằng nước (100mL), và chiết bằng etyl axetat (3×50mL). Dịch chiết hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, và làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (48,4g) được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. (4-brom-3-flophenyl)(oxo)axetaldehyt và 1-(4-brom-3-flophenyl)-2,2-dihydroxyetanon

Dung dịch 48% trong nước chứa hydrogen bromua.(14mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 1-(4-brom-3-flophenyl)etanon (9,0g, 41mmol) trong dimetyl sulfoxit (40mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm, sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường, rót vào nước đá. Phần kết tủa được lọc và rửa bằng nước và chất rắn được làm khô trong điều kiện chân không qua đêm để thu được 8,1g hợp chất mong muốn. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat 3 lần. Dịch chiết thu gom được rửa bằng nước, nước muối, làm khô, lọc, và cô để thu được thêm 2,2g hợp chất mong muốn. (tổng cộng 10,3g).

Bước 4. 1-(4-brom-3-flophenyl)-2,2-dietoxyetanon

Etyl orthoformat (12mL, 70mmol) và axit p-toluensulfonic (200mg, 1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 1-(4-brom-3-flophenyl)-2,2-dihydroxyetanon hoặc 4-brom-3-flophenyl)(oxo)axetaldehyt (7,0g, 28mmol) trong toluen (50mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, nước, nước muối, và làm khô trên magiê sulfat, cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5. 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin

Hỗn hợp chứa 1-(4-brom-3-flophenyl)-2,2-dietoxyetanon (15,2g, 50mmol), aminoguanidin bicacbonat (10,2g, 75mmol) và kali hydroxit (6,6g, 100mmol) trong etanol (200mL) và nước (4mL) được hồi lưu qua đêm. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được rửa bằng axetonitril và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (100mL), rửa bằng nước, nước muối, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etanol (50mL). Bổ sung axit hydrocloric 0,2N (50mL) vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 8 giờ, và làm nguội bằng bể nước đá. Phần kết tủa tạo thành được thu nhận bằng cách lọc và rửa bằng isopropanol để thu được hợp chất mong muốn. (5,5g, 41%) LCMS: (M+H) = 286,8/288,8, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,60 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).

Bước 6. 3-quinolin-6-ylpropanal

Tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (480mg, 0,52mmol) và tri-tert-butyl-phosphoni tetraflorat (300mg, 1,0mmol) trong bình được xả khí và nạp đầy bằng nitơ (2 lần). Hợp chất 1,4-dioxan (31mL) được bổ sung, sau đó bổ sung liên tục 6-bromquinolin (7,2g, 35mmol), 2-propen-1-ol (4,7mL, 69mmol) và N-xyclohexyl-N-metyl-xyclohexanamin (8,9mL, 42mmol). Bình phản ứng được xả khí và nạp đầy bằng nitơ (2 lần). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 24 giờ. Ete dietyllic (30mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó lọc và rửa bằng ete dietyllic. Dịch chiết hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0-50%) để thu được hợp chất mong muốn. (~55%) LCMS: (M+H) bằng 186,0; $(M+H_2O+H)^+ = 204,0$.

Bước 7. 2-clo-3-quinolin-6-ylpropanal

L-prolin (410mg, 3,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-quinolin-6-ylpropanal (3,27g, 17,6mmol) trong clofom (39mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung N-closuxinimit (2,48g, 18,5mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ, kiểm soát bằng phương pháp LCMS. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên cột silica gel với etyl axetat trong hexan (0-50%) để thu được hợp chất mong muốn. (95%) LCMS: $(M+H+H_2O) = 237,9/239,9$.

Bước 8. 6-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metyl-quinolin

Hỗn hợp chứa 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (800mg, 2,97mmol) và 2-clo-3-quinolin-6-ylpropanal (784mg, 3,57mmol) trong rượu isopropylic (10,0mL) trong ống kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 48 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hợp chất được kết tủa và thu gom bằng cách lọc. Dịch cái được cô và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, nước, nước muối, làm khô trên magiê sulfat, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên cột silica gel bằng metanol trong diclometan (0-6%) để thu được hợp chất mong muốn. (65%) LCMS: $(M+H) = 434,0/436,0$.

Bước 9. 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril

Kẽm xyanua (131mg, 1,11mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (35mg, 0,038mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (78,5mg, 0,136mmol), và N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin (0,22mL, 1,4mmol) được bổ sung liên tục vào hỗn hợp chứa 6-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]-triazin-7-yl]metylquinolin (480mg, 1,10mmol) trong N,N-dimetylformamit (8,7mL) trong ống vi sóng. Ống này được bịt kín và loại khí ba lần và gia nhiệt đến 160°C trong điều kiện chiếu xạ tia sóng ngắn trong 500 giây. Toàn bộ dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, nước và nước muối, và làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô để thu được phần cặn được tinh chế trên cột silica gel bằng metanol trong diclometan (0-6%) để thu được hợp chất mong muốn. (90%) LCMS: (M+H) = 381,0.

Bước 10. Axit 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic

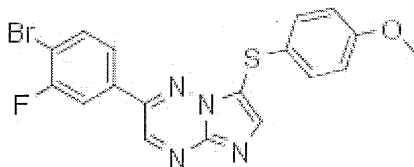
2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril (750mg, 2mmol) trong dung dịch chứa axit hydrocloric đặc (5,0mL, 53mmol) và nước (1,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 105°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thu được được rửa bằng nước và lọc để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 400,0.

Bước 11. 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit

Axit 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (0,350g, 0,876mmol) và (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (540mg, 1,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,0mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 phút. Dung dịch chứa 2M metylamin trong THF (3,0mL) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung trietylamin (0,61mL, 4,4mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Nước (1,0mL) được bổ sung và chất rắn được lọc và rửa bằng axetonitril và nước. Chất rắn màu vàng (260mg) được kiểm chứng là hợp chất mong muốn bằng phương pháp LCMS ở dạng bazơ tự do. Sau đó, chất rắn này được xử lý bằng 1,05 đương lượng axit hydrocloric để tạo thành muối axit

hydrocloric. Dịch cái được tiếp tục tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu một mẻ hợp chất khác. (~ 90%) LCMS: (M+H) = 413,0.

Ví dụ 8: 2-(4-brom-3-flophenyl)-7-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Bước 1. 1-[(2,2-dimetoxyetyl)thio]-4-metoxybenzen

Bổ sung từ từ 4-metoxybenzenthio (6,73g, 48,0mmol) vào dung dịch làm nguội bằng đá chứa natri etoxit (3,26g, 48,0mmol) trong etanol (25,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Hợp chất 2-brom-1,1-dimetoxyetan (5,64mL, 48,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi phản kết tủa được phân tách riêng bằng cách lọc, dịch cái được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng ete dietyllic (100mL) và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất thô mong muốn (11,0g) được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,40 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 3,01 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

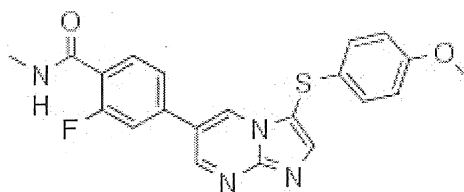
Bước 2. [(4-metoxyphenyl)thio]axetaldehyt

Hợp chất 1-[(2,2-dimetoxyetyl)thio]-4-metoxybenzen (11,0g) được hòa tan trong dung dịch axit hydrocloric 1% (60mL) và axeton (30mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Axeton được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel bằng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (8,5g, 97%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,55 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (d, J = 4,2 Hz, 2H).

Bước 3. 2-(4-brom-3-flophenyl)-7-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin

Bổ sung N-closucxinimit. (26,7mg, 0,2mmol) vào hỗn hợp phản ứng làm nguội (nhiệt độ 0°C) chứa [(4-metoxyphenyl)thio]axetaldehyt (36,4mg, 0,2mmol) và D-prolin (4,6mg, 0,04mmol) trong clofom (1,2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bổ sung [6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (26,9mg, 0,1mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong isopropanol (2mL), và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: $(M+H)^+ = 431,0$.

Ví dụ 9: 2-flo-4-(3-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-N-metylbenzamid



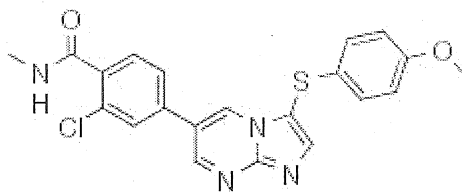
Bước 1. 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flo-N-metylbenzamid

Hỗn hợp chứa 4-brom-2-flo-N-metylbenzamid (900mg, 3,9mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (710mg, 3,2mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (100mg, 0,1mmol) và kali cacbonat (1,3g, 9,7mmol) trong toluen (6,0mL) và etanol (3,0mL) và nước (3,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng ete dietyllic. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước và ete dietyllic để thu được hợp chất mong muốn (720mg).

Bước 2. 2-flo-4-(3-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-N-metylbenzamid

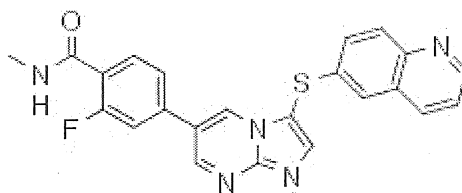
Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 8. LCMS: $(M+H) = 409,0$.

Ví dụ 10: 2-clo-4-3-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-N-metylbenzamid



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 8.
LCMS: (M+H) = 425,0/427,0.

Ví dụ 11: 2-flu-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. 2-flu-4-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl-N-metylbenzamidit

Hỗn hợp chứa 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flu-N-metylbenzamidit (123mg, 0,5mmol) và cloaxetaldehyt (0,318mL, 2,5mmol) trong rượu isopropylic (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và phần cặn được nghiền với etyl axetat và hexan. Chất rắn tạo thành được thu nhận và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (120mg, 88,8%).
LCMS: (M+H) = 271,0.

Bước 2. 4-(3-bromimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-2-flu-N-metylbenzamidit

Bromin (17,4μL, 0,338mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa natri axetat (40,3mg, 0,491mmol) và 2-flu-4-imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl-N-metylbenzamidit (83,0mg, 0,307mmol) trong axit axetic (2,6mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với etyl axetat trong diclometan (0-50%) để thu được hợp chất mong muốn (95mg, 88,6%). LCMS: (M+H) = 348,8/350,9.

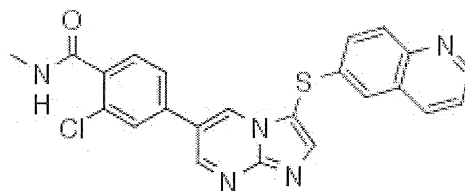
Bước 3. quinolin-6-thiol

Bổ sung natri metyl mercaptit (2,0g, 28,5mmol) vào dung dịch chứa 6-bromquinolin (0,81g, 3,89mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (4mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, và trung hòa bằng dung dịch axit hydrocloric 1N. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (0,50g, 79%) LCMS: (M+H)⁺ bằng 161,9.

Bước 4. 2-flo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid

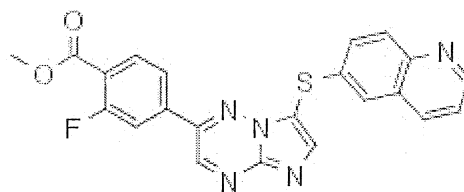
N,N-diisopropyletylamin (70μL, 0,4mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (4,58mg, 0,0050mmol) và (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-diyl) bis(diphenylphosphin) (5,79mg, 0,010mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch chứa 4-(3-bromimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-2-flo-N-metylbenzamid (69,8mg, 0,2mmol) và quinolin-6-thiol (32,2mg, 0,2mmol) trong 1,4-dioxan (0,42mL) trong ống vi sóng. Ống này được bật kín và loại khí ba lần, và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol, và lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH =10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 430,0.

Ví dụ 12: 2-clo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 11. LCMS: (M+H) = 446,0

Ví dụ 13: Metyl 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoat



Bước 1. 6-[(2,2-dimethoxyethyl)thio]quinolin

Bổ sung natri methyl mercaptit (0,841g, 12,0mmol) vào dung dịch chứa 6-bromquinolin (0,832g, 4,0mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (4,0mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, 2-brom-1,1-dimethoxyetan (1,41mL, 12,0mol) sau đó được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethanol (5mL), và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi muối kết tủa được phân tách riêng bằng cách lọc, dịch cái được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng ete dietyllic (50mL), rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 249,9.

Bước 2. (quinolin-6-ylthio)axetaldehyt

Hợp chất 6-[(2,2-dimethoxyethyl)thio]quinolin (1,0g) được hòa tan trong dung dịch axit hydrocloric 1N (6mL) và axeton (3mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Axeton được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Lỏng nước được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel và rửa giải bằng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 204,0; (M+H₂O) = 221,9; (M+MeOH) = 236,0.

Bước 3. 4-axetyl-2-flobenzonitril

N,N,N',N'-tetrametyletylenđiamin (0,667mL, 4,42mmol), kẽm xyanua (1,46g, 12,4mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (54,05mg, 0,059mmol) và (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (124,3mg, 0,215mmol) được bổ sung liên tục vào dung dịch chứa 1-(4-brom-3-flophenyl)etanon (4,34g, 20,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) trong ống vi sóng. Ống này được bịt kín và loại khí ba lần, và gia nhiệt đến 160°C trong điều kiện chiếu xạ tia sóng ngắn với thời gian giữ là 240 giây, và năng lượng đầu vào tối đa 300W. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite với một lớp mỏng silica gel ở giữa sử dụng diclometan làm chất rửa giải. Dịch

lọc thu gom được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với etyl axetat trong hexan (0-40%) để thu được hợp chất mong muốn. (3,20g, 98,1%).

Bước 4. Axit 4-axetyl-2-flobenzoic

Hỗn dịch chứa 4-axetyl-2-flobenzonitril (2,42g, 14,8mmol) trong dung dịch axit hydrocloric (20%, 100mL) được hồi lưu (nhiệt độ bể dầu: 110°C) qua đêm. Sau khi làm nguội, các tinh thể tạo thành được thu lấy bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,16g). Dịch cái được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng nước và lọc để thu 300mg hợp chất mong muốn. (2,46g, 91%) LCMS (M+H)=182,9.

Bước 5. metyl 4-axetyl-2-flobenzoat

Axit 4-axetyl-2-flobenzoic (46,1mmol, 0,0461mol) trong diclometan (30mL) được xử lý bằng oxalyl clorua (7,8mL, 92mmol) và N,N-dimetylformamit (0,2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong diclometan (50mL, 0,78mol) và làm nguội đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch chứa metanol (4,7mL) và trietylamin (16mL, 120mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, rửa bằng nước, dung dịch axit hydrocloric 1N, và nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất mong muốn. (5,64g, 62,4%).

Bước 6. metyl 2-flo-4-(oxoaxetyl)benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-axetyl-2-flobenzoat (1,6g, 8,2mmol) và 8,8M hydrogen bromua trong nước (2,8mL) trong dimetyl sulfoxit (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được rót vào nước đá. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ete dietylic. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (1,60g, 93,3%).

Bước 7. metyl 4-(dietoxyaxetyl)-2-flobenzoat

Hỗn hợp chứa metyl 2-flo-4-(oxoaxetyl)benzoat (6,0g, 0,028mol), etyl orthoformat (12,0mL, 0,071mol), và axit p-toluensulfonic monohydrat (200mg) trong toluen (60mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 8. metyl 2-flo-4-[3-(metylthio)-1,2,4-triazin-6-yl]benzoat

Metyl 4-(dietoxyaxetyl)-2-flobenzoat (3,0g, 0,01mol) được hòa tan trong etanol (30mL). Thiosemicarbazit (1,2g, 0,013mol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (100mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, metyl iodua (3mL, 0,05mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và then cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong axit axetic (50mL), và gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được phân tách ra khỏi metanol và phần kết tủa được thu nhận bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn. (1,2g, 41%).

Bước 9. metyl 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-yl)-2-flobenzoat

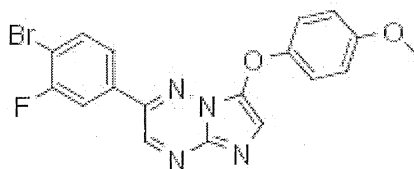
Bổ sung từ từ dung dịch chứa axit m-cloperbenzoic (1,5g, 6,4mmol) trong diclometan.(5,0mL) vào dung dịch chứa metyl 2-flo-4-[3-(metylthio)-1,2,4-triazin-6-yl]benzoat (1,2g, 4,3mmol) trong diclometan (90mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, và dừng phản ứng bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng dung dịch dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất trung gian mong muốn. LCMS: 295,9 (M+H).

Hỗn hợp chứa chất trung gian nêu trên và dung dịch chứa amoniac 2M trong rượu isopropylic (20mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Chất rắn tạo thành được thu nhận bằng cách lọc và rửa bằng isopropanol để thu được hợp chất mong muốn. (700mg, 60%) LCMS: 248,9, 267,0.

Bước 10. metyl 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoat

Bổ sung N-closucxinimit (26,7mg, 0,2mmol) vào hỗn hợp đã làm nguội (0°C) chứa (quinolin-6-ylthio)axetaldehyt (40,6mg, 0,2mmol) và D-prolin (4,6mg, 0,04mmol) trong clofom (1,0mL), kết hợp khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Bổ sung metyl 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-yl)-2-flobenzoat (24,8mg, 0,1mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong isopropanol (2mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 432,3.

Ví dụ 14: 2-(4-brom-3-flophenyl)-7-(4-metoxyphenoxy)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Bước 1. (4-metoxyphenoxy)axetaldehyt

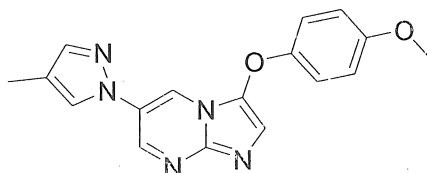
Hợp chất 1-(2,2-dietoxyetoxi)-4-metoxybenzen (4,8g, 20mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl 1% (30mL) và axeton (15mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Axeton được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp dung dịch được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (3,30g, 99,3%).

Bước 2. 2-(4-brom-3-flophenyl)-7-(4-metoxyphenoxy)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin

Bổ sung N-closucxinimit (26,7mg, 0,2mmol) vào hỗn hợp đã làm nguội (0°C) chứa (4-metoxyphenoxy)axetaldehyt (33,2mg, 0,2mmol) và D-prolin (4,6mg, 0,04mmol) trong clofom (1,0mL) kết hợp khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (26,9mg, 0,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp

suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong isopropanol (2mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 415,0/416,9.

Ví dụ 15: 3-(4-metoxypheoxy)-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin



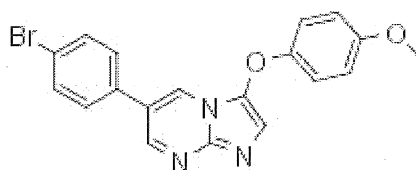
Bước 1. 5-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-amin

Hỗn dịch chứa 4-metyl-1H-pyrazol (0,72g, 0,0088mol), 5-brompyrimidin-2-amin (1,3g, 7,3mmol), đồng(I) iodua (58,2mg, 0,306mmol), N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,193mL, 1,22mmol), kali cacbonat (1,77g, 12,8mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,0mL) được chiếu xạ trong điều kiện vi sóng ở nhiệt độ 180°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với metanol trong metylen clorua (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) bằng 176,0.

Bước 2. 3-(4-metoxypheoxy)-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 14. LCMS: (M+H) = 322,0.

Ví dụ 16: 6-(4-bromphenyl)-3-(4-metoxypheoxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin



Bước 1. (2Z)-2-(4-bromphenyl)-3-(dimetylamino)acrylaldehyt

Phosphoryl clorua (55,0mL, 590mmol) được bổ sung từng giọt vào N,N-dimetylformamit (80,0mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C

thêm trong 30 phút sau khi axit 4-bromphenylaxetic (43,0g, 200mmol) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào hỗn hợp chứa đá và nước bằng cách làm nguội bên ngoài. Nước đá được bổ sung từng phần để duy trì nhiệt độ < 10°C. Khi phản ứng được dừng hoàn toàn, kali cacbonat và nước đá được bổ sung từ từ cho đến khi đạt được độ pH bằng 11. Các lượng nhỏ ethanol được bổ sung để kiểm soát sự tạo bọt. Bổ sung toluen (120mL) vào hỗn hợp kiềm này, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1,5 giờ và làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Lớp nước được chiết bằng toluen (2×50mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được kết tinh từ diclometan/hexan để thu được hợp chất mong muốn. (26,5g, 52%) LCMS: (M+H) = 281,0/283,0.

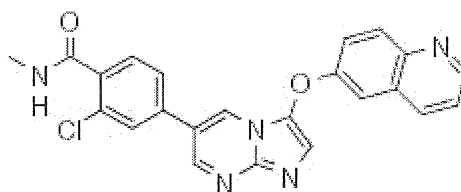
Bước 2. 5-(4-bromphenyl)pyrimidin-2-amin

Hỗn hợp chứa (Z)-2-(4-bromphenyl)-3-(dimethylamino)acrylaldehyt (1,27g, 5mmol), guanidin hydroclorua (0,525g, 5,5mmol) và kali cacbonat (1,38g, 10mmol) trong ethanol (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng metanol và nước, và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất mong muốn (1,2g, 96%). LCMS: (M+H) = 249,9/251,9.

Bước 3. 6-(4-bromphenyl)-3-(4-metoxypenoxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 14. LCMS: (M+H) = 395,9/397,9.

Ví dụ 17: 2-clo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-yloxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. 6-(2,2-dimetoxietoxy)quinolin

Bổ sung từ từ dung dịch chứa natri hexametyldisilazan 1M trong THF (40mL, 40mmol) vào dung dịch được làm nguội (0°C) chứa quinolin-6-ol (5,81g, 40mmol) trong N,N-dimetylformamid (30mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút sau đó 2-brom-

1,1-dimetoxyetan (5,18mL, 44mmol) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong các điều kiện trong 6 giờ. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng ete dietyl (100mL) và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan. (0-50%) để thu được hợp chất mong muốn. (9g, 96%) LCMS: $(M+H)^+ = 233,9$.

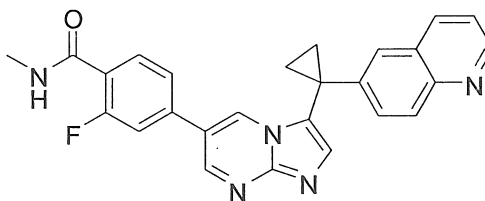
Bước 2. 2-(quinolin-6-yloxy)axetaldehyt

Hợp chất 6-(2,2-dimetoxyetoxy)quinolin (9,0g) được hòa tan trong dung dịch axit hydrocloric 1N (60mL) và axeton (30mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Axeton được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat vào phần cặn, và dung dịch được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (4,8g) LCMS: $(M+H_2O) = 205,9$, và $(M+MeOH) = 219,9$.

Bước 3. 2-clo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-yloxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 14. LCMS: $(M+H) = 430,0/432,0$

Ví dụ 18: 2-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. quinolin-6-ylaxetonitril

Bổ sung (trimetylsilyl)axetonitril (98,7mL, 721mmol) vào hỗn hợp chứa (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (6,7g, 12mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (10g, 12mmol), 6-bromquinolin (120g, 577mmol) trong N,N-dimetylformamid (360mL) trong bình 3 cổ đáy tròn và khuấy trong điều kiện áp suất nitơ dương, sau đó bổ sung kẽm diflorit (42g, 400mmol). Bình này được bịt kín

trong điều kiện áp suất nito. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội dung dịch đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng dung dịch amoniac trong nước và chiết bằng etyl axetat (3×500mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trong điều kiện phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0-65%) để thu được hợp chất mong muốn. (70g, 72,1%) LCMS: (M+H) bằng 168,9.

Bước 2. 1-quinolin-6-ylxyclopropanecarbonitril

Dung dịch natri hydroxit 50% trong nước (60mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 1-brom-2-cloetan (22,0mL, 265mmol), quinolin-6-ylaxetonitril (16,0g, 66,6mmol), và benzyltriethylamoni clorua (990mg, 4,3mmol) ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào 100mL nước, và chiết bằng diclometan (3×100mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat, lọc qua đệm silica gel và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong diclometan. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (12,4g, 96%).

Bước 3. 1-quinolin-6-ylxyclopropanecarbaldehyt

Diisobutylaluminum hydrua (1M trong THF, 96mL, 96mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-quinolin-6-ylxyclopropanecarbonitril (12,4g, 63,9mmol) trong toluen (120mL) ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện áp suất nito. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến -0°C, và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến -60°C. Rượu isopropylic (10mL) được cẩn thận bổ sung từng giọt. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, dừng phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc qua đệm silica gel và rửa giải bằng 40% etyl axetat trong hexan. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất mong muốn. (12g, 95,1%).

Bước 4. 6-1-[(E)-2-metoxivinyl]xyclopropylquinolin

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong tetrahydrofuran (10mL) vào hỗn dịch chứa clo(metoxymetyl)triphenylphosphoran (3,5g, 10mmol) trong

tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ -10°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa 1-quinolin-6-ylxyclopropancarbaldehyt (500mg, 2,5mmol) trong THF (5mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm silica gel và rửa giải bằng diclometan. Dung dịch được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0-30% trong 17 phút) để thu được hợp chất mong muốn. (450mg, 78,8%) LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 226,3$.

Bước 5. (1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt

Bổ sung 3ml dung dịch HCl 10% trong nước vào dung dịch chứa 6-1-[(E)-2-metoxystyryl]xyclopropylquinolin (450mg, 2,0mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ môi trường và khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, sau đó trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (410mg, 97,2%) LCMS: $(\text{M} + \text{H}) = 212,2$; $(\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}) = 230,2$.

Bước 6. clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt

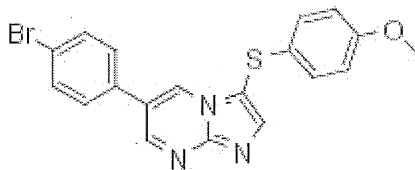
Bổ sung N-closuccinimide (311mg, 2,33mmol) vào hỗn hợp chứa (1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (410mg, 1,94mmol), D-prolin (45mg, 0,39mmol) trong diclometan (10mL) đã làm nguội (0°C) và khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng nước, chiết bằng diclometan. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (0-25% in 18 min) để thu được hợp chất mong muốn. (320mg, 67,1%) LCMS: $(\text{M} + \text{H}) = 246,2$; $(\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}) = 264,2$.

Bước 7. 2-fluoro-N-methyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

Hỗn hợp chứa 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-fluoro-N-methylbenzamidit (0,72g, 2,9mmol) và 1-[2-clo-1-hydroxy-2-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)ethyl]pyrrolidin-2,5-dione (1,0g, 2,9mmol) trong etanol (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 105°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH = 2) để

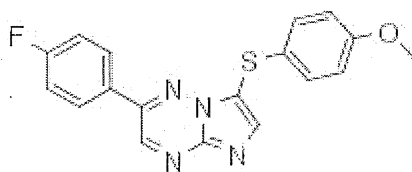
thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối axit trifloaxetic. (1,0g, 43,9%) LCMS: (M + H) = 438,0.

Ví dụ 19: 6-(4-bromophenyl)-3-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin



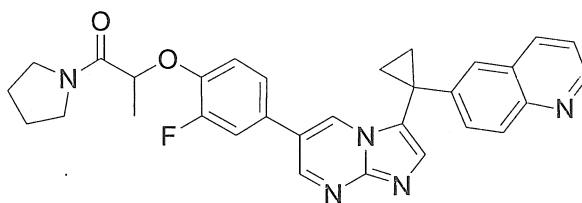
Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 8. LCMS: (M+H) = 412,0/414,0; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,83 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

Ví dụ 20: 2-(4-flophenyl)-7-[(4-metoxyphenyl)thio]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 8. LCMS: (M+H) = 353,0; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 4H), 7,45 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

Ví dụ 21: 6-(1-{6-[3-flo-4-(1-metyl-2-oxo-2-pyrolidin-1-yletoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



Bước 1. 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenol

Hỗn hợp chứa 5-brompyrimidin-2-amin (3,3g, 19mmol), axit (3-flo-4-hydroxyphenyl)boronic (2,7g, 17mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,6g, 0,5mmol), natri cacbonat (18,3g, 172mmol) trong etanol (15mL), nước (5mL) và toluen (15mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại

bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2. tert-butyl 2-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenoxy]propionat

Bổ sung diethyl azodicarboxylat (0,19mL, 1,2mmol) và tert-butyl (S)-2-hydroxypropanoat (292mg, 2mmol) vào dung dịch chứa triphenylphosphin (0,315g, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (THF, 5,0mL), sau đó bổ sung 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenol (0,20g, 1,0mmol) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel để thu được hợp chất mong muốn (0,24g, 72%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 334,1$.

Bước 3. tert-butyl 2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenoxy}propanoat

Hỗn hợp chứa tert-butyl 2-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenoxy]propanoat (0,33g, 1,0mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,24g, 1,0mmol) trong isopropanol được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2,0) để thu được hợp chất mong muốn (0,22g, 42%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 525,2$.

Bước 4. Axit 2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenoxy}propanoic

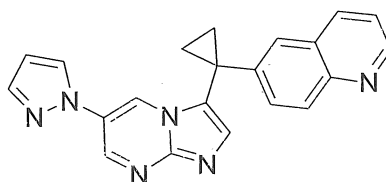
Hợp chất tert-butyl-2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenoxy}propanoat (100mg, 0,2mmol) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa metylen clorua (5,0mL) và axit trifloaxetic (5,0mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được bay hơi đồng thời với toluen ba lần, và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 469,1$.

Bước 5. 6-(1-{6-[3-flo-4-(1-metyl-2-oxo-2-pyrolidin-1-yletoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin

Bổ sung benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino) phosphoni hexaflophosphat (56mg, 0,126mmol), pyrolidin (9,0mg, 0,13mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,1mL)

vào dung dịch chứa axit 2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo [1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenoxy}propanoic (59,1mg, 0,126mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 522,0.

Ví dụ 22: 6-{1-[6-(1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



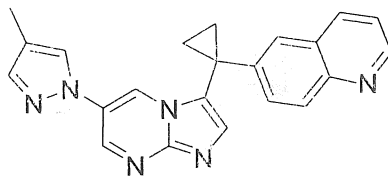
Bước 1. 5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-amin

Hỗn dịch chứa 1H-pyrazol (0,42g, 0,0061mol), 5-brompyrimidin-2-amin (1,3g, 7,3mmol), đồng(I) iotua (58,2mg, 0,306mmol), N,N'-dimetylxclohexan-1,2-diamin (0,193mL, 1,22mmol), kali cacbonat (1,77g, 12,8mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,00mL) được chiếu xạ trong điều kiện vi sóng ở nhiệt độ 180°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với metanol trong metylen clorua (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) bằng 162,1.

Bước 2. 6-{1-[6-(1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin

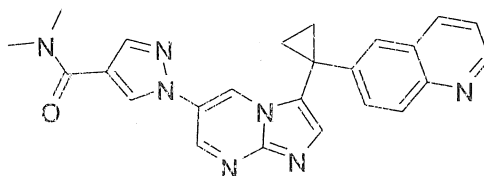
Hỗn hợp chứa 5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (0,08g, 0,5mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,1g, 0,5mmol) trong isopropanol (15mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 353,1.

Ví dụ 23: 6-{1-[6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



Hợp chất này được điều chế từ 4-metyl-1H-pyrazol bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 22. LCMS: (M+H) = 367,1.

Ví dụ 24: N,N-dimetyl-1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit



Bước 1. etyl 1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hợp chất này được điều chế từ etyl 1H-pyrazol-3-carboxylat bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 22, bước 1 và 2. LCMS: (M+H) = 425,1.

Bước 2. Axit 1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic

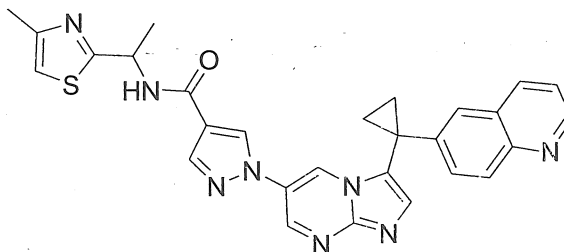
Etyl 1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylat (0,42g, 1,0mmol) được hòa tan trong metanol (10mL), và xử lý bằng dung dịch trong nước chứa liti hydroxit (0,048g, 2,0mmol) trong nước (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, trung hòa bằng HCl 1N (2mL). Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn bay hơi đồng thời với toluen (3x), và làm khô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 397,1.

Bước 3. N,N-dimetyl-1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit

Bổ sung benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (65mg, 0,15mmol), dimetylamin (2M trong THF, 0,10mL, 0,2mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,10mL) vào dung dịch chứa axit 1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic (50mg,

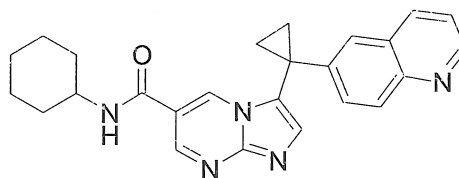
0,13mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 424,1.

Ví dụ 25: N-[1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]-1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamit



Hợp chất này được điều chế từ axit 1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxylic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 24. LCMS: (M+H) = 521,0.

Ví dụ 26: N-xyclohexyl-3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit



Bước 1. metyl 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat

Hỗn hợp chứa metyl 2-aminopyrimidin-5-carboxylat (153mg, 1,0mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (270mg, 1,1mmol) trong rượu isopropylic (3mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol (3mL) và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo điều chế để thu được hai chất đồng phân vị trí: metyl 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat (chất đồng phân-I, 45mg, R_t bằng 1,763 phút.) và metyl 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-carboxylat (chất đồng phân-II, 89mg, R_t bằng 1,001 phút.). LCMS: (M+H) = 345,1.

Bước 2. 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic axit

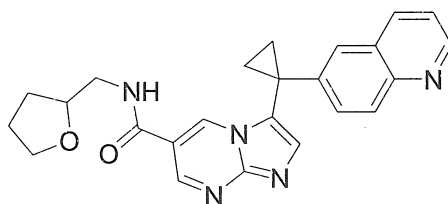
Hỗn hợp chứa metyl 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-

carboxylat (14mg, 0,040mmol, đồng phân-I from Bước 1), liti hydroxit 1M trong nước (0,16mL), và metanol (1,0mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl 1N (0,16mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm khô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 331,0.

Bước 3. N-xyclohexyl-3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit

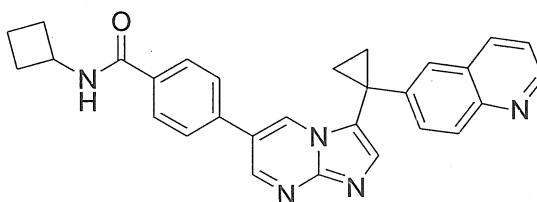
Triethylamin (13,9 μ L, 0,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic (8,26mg, 0,025mmol), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (14,3mg, 0,0275mmol) và xyclohexanamin (5,7 μ L, 0,05mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và pha loãng metanol (1,3mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 412,1.

Ví dụ 27: 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamit



Hợp chất này được điều chế từ axit 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 26. LCMS: (M+H) = 414,1.

Ví dụ 28: N-xyclobutyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. tert-butyl 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)benzoat

Natri cacbonat (0,636g, 6,0mmol) trong nước (2,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-brompyrimidin-2-amin (0,348g, 2,0mmol), axit [4-(tert-butoxycacbonyl)phenyl]boronic (0,533g, 2,4mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (69mg, 0,06mmol) trong etanol (3mL) và toluen (3mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (470mg, 86,6%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 272,1.

Bước 2. tert-butyl 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoat

Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)benzoat (0,144g, 0,531mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,156g, 0,637mmol) trong rượu isopropylic (3mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng triethylamin, dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel bằng MeOH trong metylen clorua (0-5%) để thu được hợp chất mong muốn (125mg, 50,9%). LCMS: (M+H) = 463,1.

Bước 3. Axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic

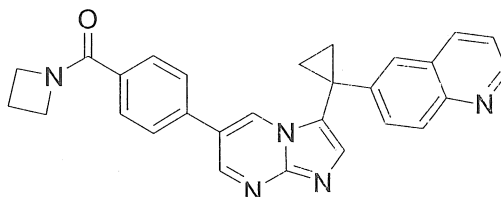
Hợp chất tert-butyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoat (0,125g, 0,27mmol) được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (1,5mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được gạn. Chất rắn được rửa bằng ete và làm khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối HCl (129mg, 99,5%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 407,1.

Bước 4. N-xyclobutyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

N,N-diisopropyletylamin (30,0 μL , 0,172mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua (18,5mg, 0,0386mmol), xyclobutanamin (4,12mg, 0,0579mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (20,5mg, 0,0463mmol) trong N,N-dimetylformamid (1mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và pha loãng metanol (0,8mL). Dung dịch thu được được tinh chế

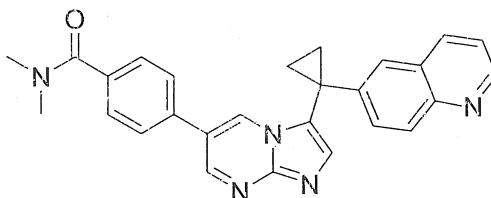
bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 460,1.

Ví dụ 29: 6-(1-{6-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



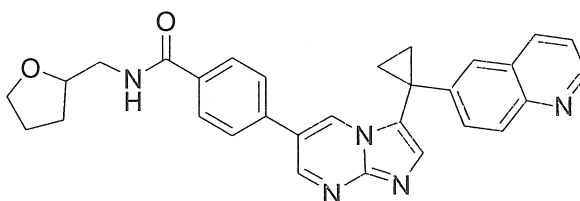
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 446,1.

Ví dụ 30: N,N-dimetyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



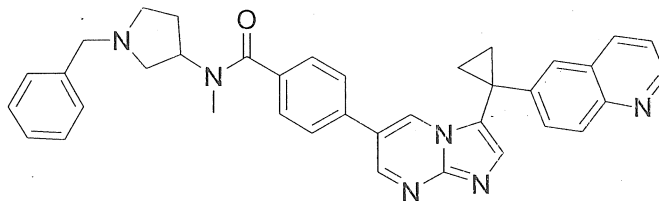
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 434,1.

Ví dụ 31: 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamid



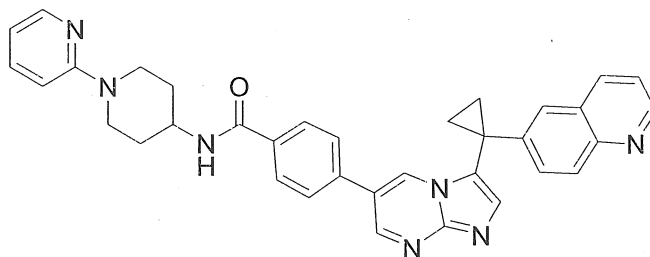
Hợp chất này được điều chế từ 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic axit dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 490,1.

Ví dụ 32: N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



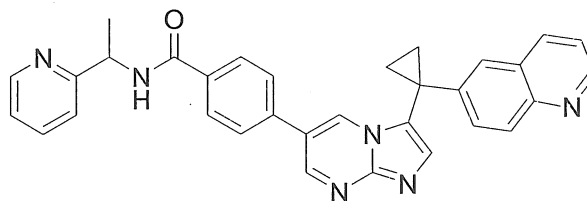
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 579,2.

Ví dụ 33: N-(1-pyridin-2-ylpiperidin-4-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



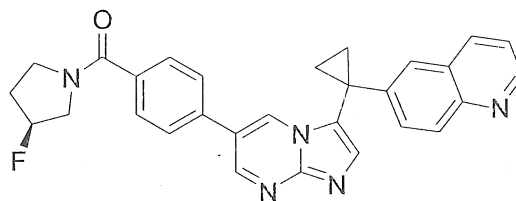
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 566,2.

Ví dụ 34: N-(1-pyridin-2-yletyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



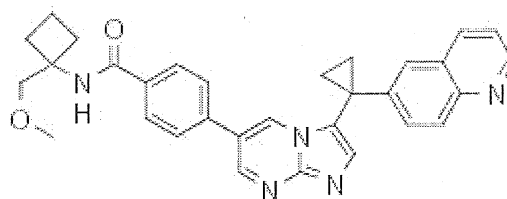
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 511,1.

Ví dụ 35: 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-flopyrrolidin-1-yl]cacbonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



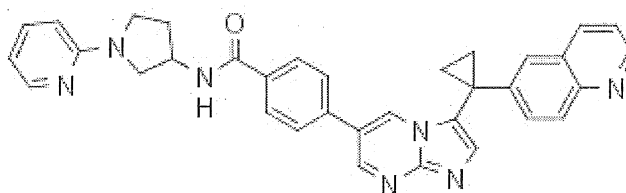
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 478,1.

Ví dụ 36: N-[1-(metoxymethyl)cyclobutyl]-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 504,1

Ví dụ 37: N-(1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. tert-butyl (1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)carbamate

Hỗn hợp chứa 2-fluoropyridin (1,0g, 10,3mmol) và tert-butyl pyrrolidin-3-ylcarbamate (1,80g, 9,66mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, chất rắn tạo thành được xử lý bằng ete, lọc, và rửa bằng ete. Chất rắn được thu nhận và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,50g, 98,2%). LCMS: (M+H) = 264,1.

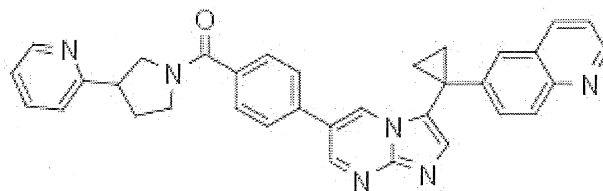
Bước 2. 1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-amin dihydroclorua

Hợp chất tert-butyl (1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)carbamate (2,5g) được hòa tan trong metanol (4mL), và xử lý bằng hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (8mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng ete và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (2,1g, 92%). LCMS: (M+H) bằng 164,1.

Bước 3. N-(1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

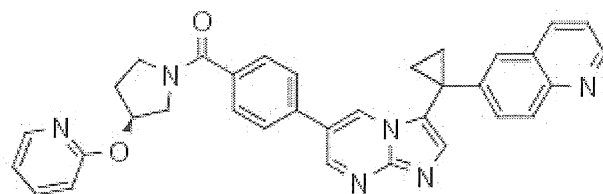
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 552,2.

Ví dụ 38: 6-[1-(6-{4-[(3-pyridin-2-ylpyrrolidin-1-yl)cacbonyl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)xyclopropyl]quinolin



Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 537,2.

Ví dụ 39: 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(pyridin-2-yloxy)pyrrolidin-1-yl]cacbonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



Bước 1. (S)-2-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin dihydroclorua

Bổ sung natri hydroa (0,3g, 7,5mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (0,936g, 5,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút sau đó bổ sung 2-flopyridin

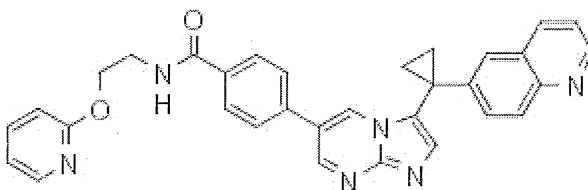
(0,5g, 5,15mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được rót vào nước đá, và chiết bằng EtOAc (3×20mL). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất thô. LCMS: (M+56) = 209,1.

Hợp chất nêu trên được xử lý bằng hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (4,0mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Ete (10mL) được bổ sung và dung môi được gạn. Chất rắn được rửa bằng ete và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (1,07g, 90,2%).

Bước 2. 6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(pyridin-2-yloxy)pyrrolidin-1-yl]cacbonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin

Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 553,2.

Ví dụ 40: N-[2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. tert-butyl [2-(pyridin-2-yloxy)etyl]carbamate

Diethyl azodicarboxylat (630μL, 4,00mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-hydroxypyridin (0,380g, 4,0mmol), tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamate (0,322g, 2,0mmol) và triphenylphosphin (1,05g, 4,0mmol) trong THF (6,0mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, và cô. Phần rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel bằng EtOAc trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (0,353g, 74,1%). LCMS: (M+H) = 239,2.

Bước 2. 2-(pyridin-2-yloxy)ethanamin dihydroclorua

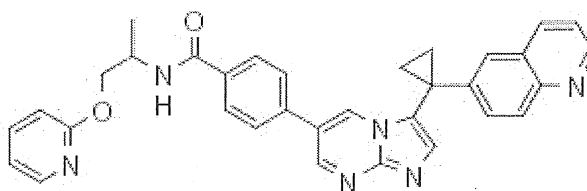
Hợp chất tert-butyl 2-(pyridin-2-yloxy)etylcarbamate (0,353g) được xử lý bằng hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (0,6mL) ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần rắn được rửa bằng ete, và làm khô để thu

được hợp chất mong muốn (0,30g, 96,8%).

Bước 3. N-[2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid

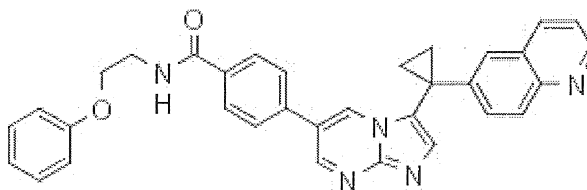
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 527,1

Ví dụ 41: N-[1-metyl-2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



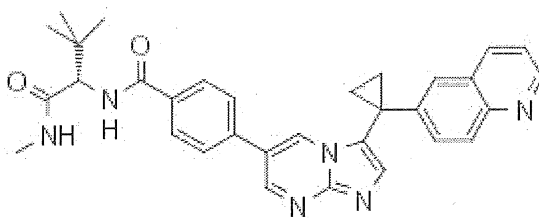
Hợp chất này được điều chế từ tert-butyl (2-hydroxypropyl)carbamate bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 40. LCMS: (M+H) = 541,1.

Ví dụ 42: N-(2-phenoxyetyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 526,2.

Ví dụ 43: N-(1S)-2,2-dimetyl-1-[(metylamino)cacbonyl]propyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



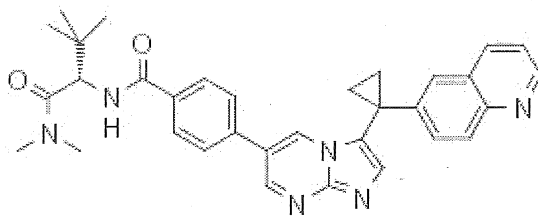
Bước 1. Axit (2S)-3,3-dimetyl-2-(4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoyl)amino)butanoic dihydroclorua

Trietylamin (230 μ L) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua (162mg, 0,339mmol), tert-butyl (2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoat hydroclorua (75,8mg, 0,339mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (165mg, 0,373mmol) trong metylen clorua (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, rửa bằng dung dịch NaHCO₃ (7,5%) và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn [LCMS: (M+H) = 576,2] được xử lý bằng HCl trong 1,4-dioxan (4M, 1,0mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được bốc hơi. Phần cặn được rửa bằng ete và làm khô để thu được hợp chất mong muốn.

Bước 2. N-(1S)-2,2-dimetyl-1-[(metylaminocacbonyl)propyl]-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

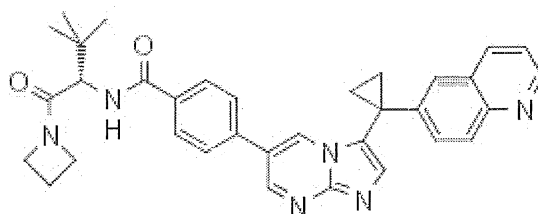
N,N-diisopropyletylamin (30,0 μ L, 0,172mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit (2S)-3,3-dimetyl-2-(4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)butanoic dihydroclorua (15,4mg, 0,0260mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (12,6mg, 0,0286mmol) và metylamin (2M trong THF, 0,020mL) trong N,N-dimetylformamid (1,0mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và pha loãng metanol (0,8mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH bằng 10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 533,2.

Ví dụ 44: N-(1S)-1-[(dimetylaminocacbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



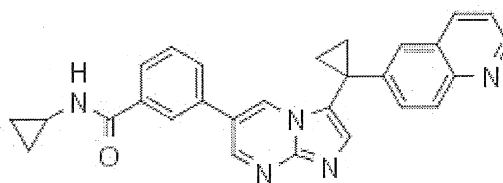
Hợp chất này được điều chế từ axit (2S)-3,3-dimetyl-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ylxycyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)butanoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 43. LCMS: (M+H) = 547,2.

Ví dụ 45: N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxycyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Hợp chất này được điều chế từ axit (2S)-3,3-dimetyl-2-(4-[3-(1-quinolin-6-ylxycyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)butanoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 43. LCMS: (M+H) = 559,2.

Ví dụ 46: N-xycyclopropyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxycyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. tert-butyl 3-(2-aminopyrimidin-5-yl)benzoat

Natri cacbonat (0,636g, 6,0mmol) trong nước (2,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 5-brompyrimidin-2-amin (0,348g, 2,0mmol), [3-(tert-butoxycarbonyl)phenyl]boronic (0,533g, 2,4mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (69mg, 0,06mmol) trong ethanol (3,0mL) và toluen (3,0mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều

kiện áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng metanol. Phần kết tủa được lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (399mg, 73,5%). 272,1.

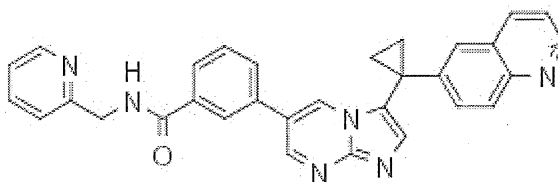
Bước 2. 3-[3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic axit

Hỗn hợp chứa tert-butyl 3-(2-aminopyrimidin-5-yl)benzoat (167mg, 0,616mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (151mg, 0,616mmol) trong rượu isopropylic (3mL, 40mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Dung môi được bay hơi và phần cặn được xử lý bằng 50% TFA trong metylen clorua (2,0mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các dung môi được bay hơi và phần cặn được rửa bằng ete, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA (0,36g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H)⁺ = 407,1.

Bước 3. N-xyclopropyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

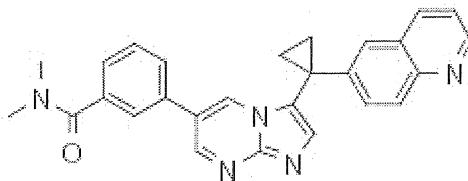
N,N-diisopropyletylamin (194 μ L, 1,11mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa muối TFA của axit 3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic (126,9mg, 0,2mmol), xyclopropylamin (17,1mg, 0,3mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (97,3mg, 0,22mmol) trong N,N-dimetylformamid (1,0mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và pha loãng bằng metanol (0,8mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (pH bằng 10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 446,1.

Ví dụ 47: N-(pyridin-2-ylmetyl)-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



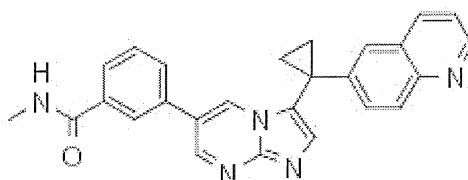
Hợp chất này được điều chế từ muối TFA của axit 3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 46. LCMS: (M+H) = 497,1.

Ví dụ 48: N,N-dimetyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



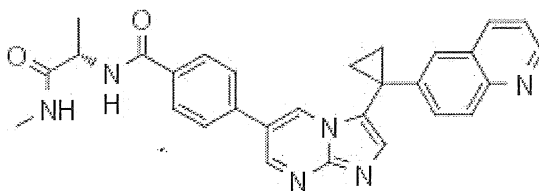
Hợp chất này được điều chế từ muối TFA của axit 3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 46. LCMS: (M+H) = 434,1.

Ví dụ 49: N-metyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



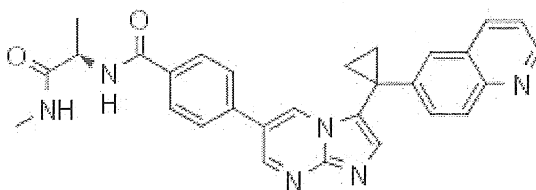
Hợp chất này được điều chế từ 3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic muối TFA của axit bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 46. LCMS: (M+H) = 420,1.

Ví dụ 50: N-[(1S)-1-metyl-2-(metylamino)-2-oxoetyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



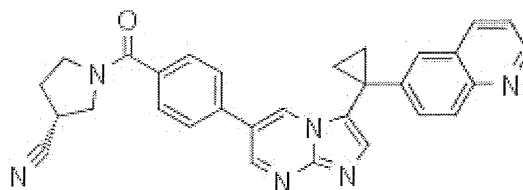
Hợp chất này được điều chế từ 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic axit dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 43. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ví dụ 51: N-[(1R)-1-metyl-2-(metylamino)-2-oxoetyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



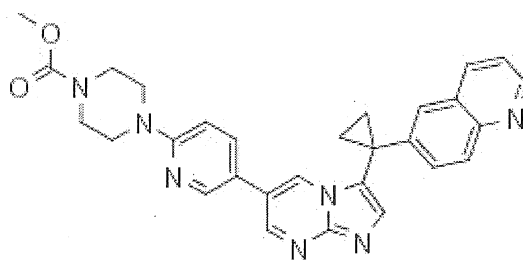
Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 43. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ví dụ 52: (3R)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoyl}pyrrolidin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế từ axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 28. LCMS: (M+H) = 485,1.

Ví dụ 53: Metyl 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxylat



Bước 1. tert-butyl 4-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]piperazin-1-carboxylat

Natri cacbonat (1,59g) trong nước (6,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (0,205g, 0,526mmol), 5-brompyrimidin-2-amin (0,0940g, 0,54mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (35mg, 0,03mmol) trong etanol (6,0mL) và toluen (6,0mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này

được pha loãng bằng EtOAc và nước. Phần kết tủa được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (120mg, 63,9%). LCMS: (M+H) = 357,1.

Bước 2. tert-butyl 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (0,120g, 0,337mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,0827g, 0,337mmol) trong rượu isopropylic (2,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (pH 10,0) để thu được hợp chất mong muốn (80mg, 43,4%). LCMS: (M+H) = 548,2.

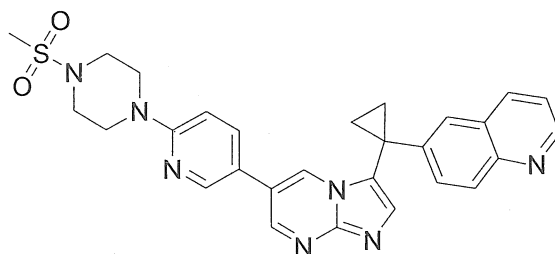
Bước 3. 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin

Hợp chất tert-butyl 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxylat (80,0mg, 0,146mmol) trong metylen clorua (1,0mL) được xử lý bằng axit trifloaxetic (1,0mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được bay hơi và phần cặn được bay hơi đồng thời với axetonitril để thu được hợp chất mong muốn (125mg) là muối TFA được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 448,1.

Bước 4. metyl 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxylat

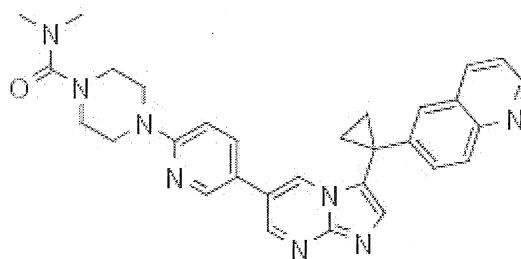
Hợp chất 4-metylmorpholin (19,3μL, 0,175mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa muối 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin TFA (25,0mg, 0,0292mmol) trong axetonitril (0,8mL), sau đó bổ sung metyl clofomat (3,39μL, 0,0438mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và pha loãng bằng metanol (1,0mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (pH bằng 10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 506,1.

Ví dụ 54: 6-[1-(6-{6-[4-(metyl)piperazin-1-yl]pyridin-3-yl}imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)xyclopropyl]quinolin



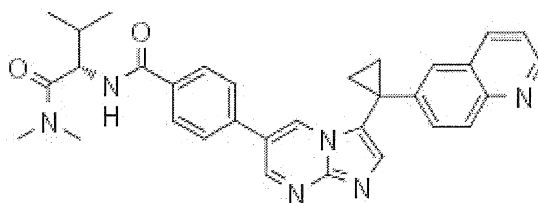
Hợp chất này được điều chế từ muối TFA của 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 53. LCMS: (M+H) = 526,1.

Ví dụ 55: N,N-dimetyl-4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế từ muối TFA của 6-{1-[6-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 53. LCMS: (M+H) = 519,2.

Ví dụ 56: N-(1S)-1-[(dimethylamino)cacbonyl]-2-metylpropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. tert-butyl (1S)-1-[(dimethylamino)cacbonyl]-2-metylpropylcarbamamat

N,N-diisopropyletylamin (1,0mL, 5,74mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit (2S)-2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-3-metylbutanoic (0,217g, 1,0mmol), N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (0,211g, 1,1mmol) và dimetylamin trong THF (2M, 1,0mL) trong metylen clorua (10mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được rửa bằng nước, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước

muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được phương pháp sắc ký trên silica gel để thu được hợp chất mong muốn (131mg, 53,6%).

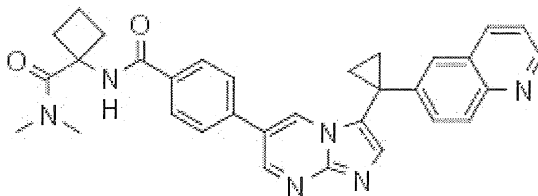
Bước 2. (2S)-2-amino-N,N,3-trimetylbutanamit hydroclorua

Hợp chất tert-butyl (1S)-1-[(dimethylamino)cacbonyl]-2-metylpropylcarbammat (131mg) được xử lý bằng hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (1,0mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm khô để thu được hợp chất mong muốn (96mg).

Bước 3. N-(1S)-1-[(dimethylamino)cacbonyl]-2-metylpropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

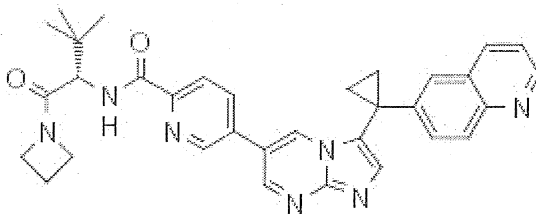
N,N-diisopropyletylamin (40,0 μ L, 0,23mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic dihydroclorua (21mg, 0,044mmol), (2S)-2-amino-N,N,3-trimetylbutanamit hydroclorua (11,9mg, 0,0657mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (23,2mg, 0,0526mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và pha loãng bằng metanol (0,8mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 533,2.

Ví dụ 57: N-1-[(dimethylamino)cacbonyl]xyclobutyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Hợp chất này được điều chế từ axit 1-(tert-butoxycacbonylamino)xyclobutancarboxylic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 56. LCMS: (M+H) = 531,2.

Ví dụ 58: N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcacbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamidit



Bước 1. Axit 5-(2-aminopyrimidin-5-yl)picolinic

Natri cacbonat (0,636g, 6,0mmol) trong nước (2,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,442g, 2,0mmol), este methyl của axit 5-brompyridin-2-carboxylic (0,518g, 2,4mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (69mg, 0,06mmol) trong etanol (3,0mL) và toluen (3,0mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần rắn được pha loãng bằng nước, và điều chỉnh bằng HCl 1N đến độ pH = 4. Phần kết tủa được thu lấy bằng cách lọc, rửa bằng nước và EtOAc, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,25g, 58%). LCMS: (M+H) = 217,0.

Bước 2. tert-butyl (2S)-2-([5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]cacbonylamino)-3,3-dimetylbutanoat

N,N-diisopropyletylamin (1,13mL, 6,48mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoat hydroclorua (0,250g, 1,12mmol), và axit 5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyridin-2-carboxylic (0,242g, 1,12mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và lọc. Dịch lọc được pha loãng bằng metanol (10mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (182mg, 42,3%). LCMS: (M+H) = 386,2.

Bước 3. Axit (2S)-3,3-dimetyl-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl]cacbonyl)amino]butanoic

Hỗn hợp chứa tert-butyl (2S)-2-([5-(2-aminopyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]cacbonylamino)-3,3-dimetylbutanoat (0,182g, 0,472mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,128g, 0,519mmol) trong rượu isopropylic (2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=9 bằng cách bổ sung trietylamin, và dung môi được loại bỏ. Phần rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc

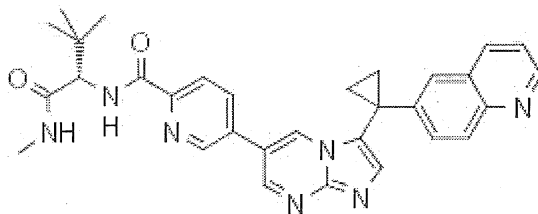
ký trên silica gel bằng MeOH trong metylen clorua (0-5%) để thu được este tert-butylic (0,21g, 77,1%). LCMS: (M+H) = 577,2.

Este tert-butylic nêu trên (0,21g) được xử lý bằng hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (1,0mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Ete (3mL) được bổ sung. Dung môi được gạn. Phần cặn được rửa bằng ete, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối HCl (0,229g). LCMS: (M+H) = 521,3.

Bước 4. N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit

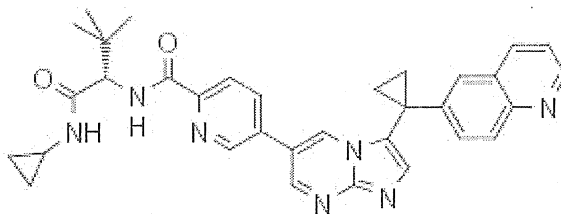
N,N-diisopropyletylamin (30 μ L, 0,172mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit (2S)-3,3-dimetyl-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]butanoic trihydroclorua (16,4mg, 0,026mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (12,6mg, 0,0286mmol) và azetidin hydroclorua (3,65mg, 0,039mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và pha loãng bằng metanol (0,8mL). Dung dịch thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 560,2.

Ví dụ 59: N-(1S)-2,2-dimetyl-1-[(metylamino)carbonyl]propyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit



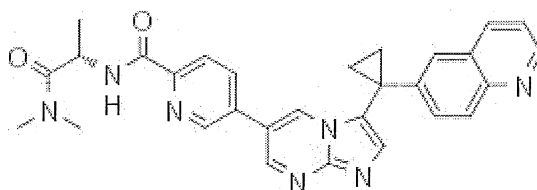
Hợp chất này được điều chế từ axit (2S)-3,3-dimetyl-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]butanoic trihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 58. LCMS: (M+H) = 534,2.

Ví dụ 60: N-(1S)-1-[(xyclopropylamino)carbonyl]-2,2-dimetylpropyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit



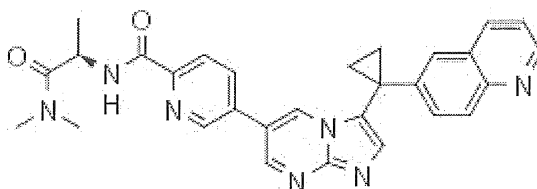
Hợp chất này được điều chế từ axit (2S)-3,3-dimetyl-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-ylcacbonyl)amino]butanoic trihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 58. LCMS: (M+H) = 560,2.

Ví dụ 61: N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-metyl-2-oxoetyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit



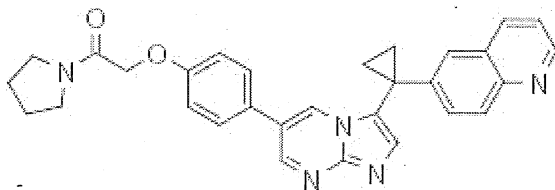
Hợp chất này được điều chế từ axit (2S)-3,3-dimetyl-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-ylcacbonyl)amino]butanoic trihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 58. LCMS: (M+H) = 506,2.

Ví dụ 62: N-[(1R)-2-(dimethylamino)-1-metyl-2-oxoetyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit



Hợp chất này được điều chế từ axit (2S)-3,3-dimetyl-2-[(5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-ylcacbonyl)amino]butanoic trihydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 58. LCMS: (M+H) = 506,1.

Ví dụ 63: 6-(1-{6-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yletoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



Bước 1. 1-[(4-bromphenoxy)axetyl]pyrrolidin

Oxalyl clorua (0,5mL, 5,9mmol) được bổ sung vào hỗn dịch chứa axit (4-bromphenoxy) axetic (0,462g, 2,0mmol) trong metylen clorua (10mL) và 2 giọt N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng metylen clorua (10mL), được làm nguội bằng bể nước đá, và dung dịch natri hydroxit 1M trong nước (3,0mL) được bổ sung. Vào hỗn hợp này, bổ sung pyrrolidin (167 μ L, 2,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy và để cho ấm đến nhiệt độ phòng. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (550mg, 96,7%). LCMS: (M+H) = 286,0/284,0

Bước 2. 5-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yletoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin

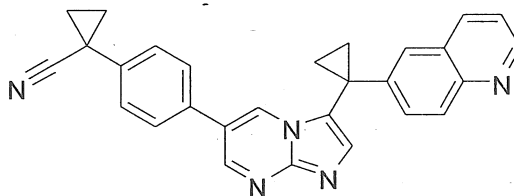
Natri cacbonat (0,318g, 3,0mmol) trong nước (2,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,221g, 1,0mmol), 1-[(4-bromphenoxy)axetyl]pyrrolidin (0,341g, 1,2mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (35mg, 0,03mmol) trong etanol (1,5mL) và toluen (1,5mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn (0,29g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 299,1.

Bước 3. 6-(1-{6-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yletoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin

Hỗn hợp chứa 5-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yletoxy)phenyl]pyrimidin-2-amin (23,9mg, 0,08mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (19,6mg,

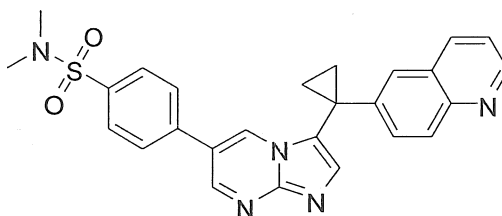
0,08mmol) trong rượu isopropylic (0,4mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 490,1.

Ví dụ 64: 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarbonitril



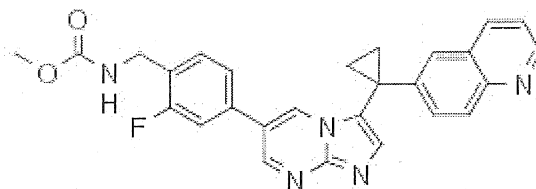
Hợp chất này được điều chế từ 1-(4-bromphenyl)xyclopropanecarbonitril bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 428,1.

Ví dụ 65: N,N-dimetyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzensulfonamid



Natri cacbonat (79,5mg) trong nước(0,5mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa N,N-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamid (93,4mg, 0,3mmol), 5-brompyrimidin-2-amin (43,5mg, 0,25mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (8,7mg, 0,0075mmol) trong etanol (1,0mL) và toluen (1,0mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, lọc, và rửa bằng nước. Chất rắn được thu nhận và làm khô. Clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (45,0mg, 0,183mmol) trong isopropanol (1,0mL) được bổ sung vào chất rắn trên. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 470,1.

Ví dụ 66: Metyl 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzylcarbamát



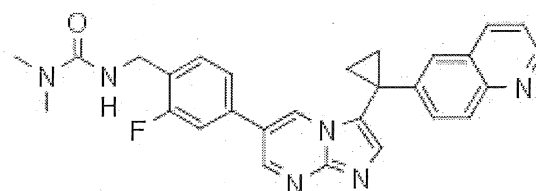
Bước 1. methyl (4-brom-2-flophenyl)carbamate

Metyl clofomat (85,0 μL , 1,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-brom-2-flophenyl)metanamin (0,204g, 1,0mmol) và triethylamin (148,1 μL , 1,1mmol) trong metylen clorua (5mL) ở nhiệt độ 0°C . Sau khi 10 min, the bề nước đá được loại. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rửa bằng nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn (220mg, 83,9%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 263,9/261,8$.

Bước 2. methyl 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzylcarbamate

Hợp chất này được điều chế từ methyl (4-brom-2-flophenyl)carbamate bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 468,1$.

Ví dụ 67: N'-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl-N,N-dimetylurea



Bước 1. N'-(4-brom-2-flophenyl)-N,N-dimetylurea

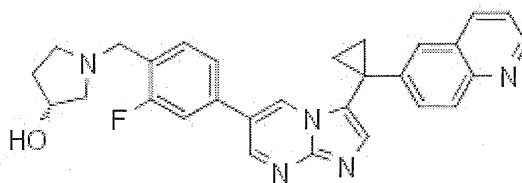
N,N-dimetylcarbamoyl clorua (101 μL , 1,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-brom-2-flophenyl)metanamin (0,204g, 1,0mmol) và triethylamin (148,1 μL , 1,10mmol) trong metylen clorua (5mL) ở nhiệt độ 0°C , sau đó 4-dimetylaminopyridin (0,012g, 0,1mmol). Sau 10 phút, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn (253mg,

91,9%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 276,9/274,9.

Bước 2. N'-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl-N,N-dimetylurea

Hợp chất này được điều chế từ N'-(4-brom-2-flobenzyl)-N,N-dimetylurea bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 481,1.

Ví dụ 68: (3R)-1-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl}pyrrolidin-3-ol



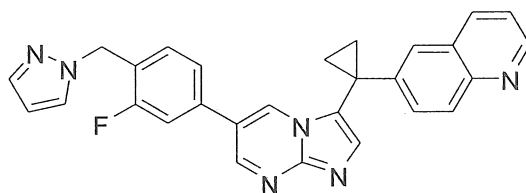
Bước 1. (3R)-1-(4-brom-2-flobenzyl)pyrrolidin-3-ol

Hợp chất 4-brom-2-flobenzaldehyt (203,0mg, 1,0mmol) được trộn với (3R)-pyrrolidin-3-ol (87,1mg, 1,0mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, sau đó xử lý bằng natri triaxetoxymborohydrua (318mg, 1,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và dừng phản ứng bằng cách bổ sung NaOH 1N. Pha hữu cơ được phân tách. Pha nước được chiết bằng metylen clorua. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất thô (252mg, 91,9%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 275,9/273,9.

Bước 2. (3R)-1-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl}pyrrolidin-3-ol

Hợp chất này được điều chế từ (3R)-1-(4-brom-2-flobenzyl)pyrrolidin-3-ol bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 480,1.

Ví dụ 69: 6-(1-{6-[3-flo-4-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



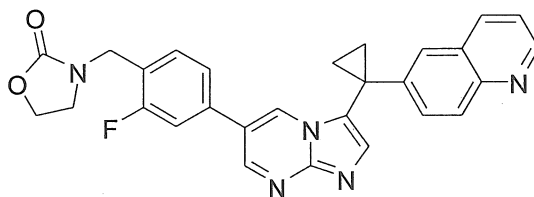
Bước 1. 1-(4-brom-2-flobenzyl)-1H-pyrazol

Hỗn hợp chứa 4-brom-1-(brommetyl)-2-flobenzen (0,268g, 1,0mmol), 1H-pyrazol (0,0681g, 1,0mmol) và xesi cacbonat (0,489g, 1,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, và lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn (210mg, 82,3%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 256,9/254,9.

Bước 2. 6-(1-{6-[3-flo-4-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin

Hợp chất này được điều chế từ 1-(4-brom-2-flobenzyl)-1H-pyrazol bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 461,0.

Ví dụ 70: 3-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl}-1,3-oxazolidin-2-on



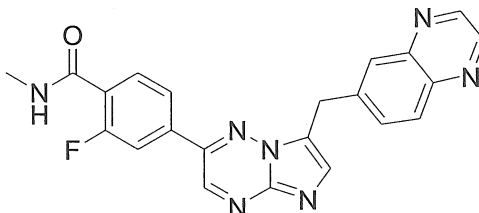
Bước 1. 3-(4-brom-2-flobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on

Bổ sung 2-cloetyl chloridocacbonat (114μL, 1,1mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(4-brom-2-flophenyl)metanamin hydroclorua (0,240g, 1,0mmol) và trietylamin (293μL, 2,1mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó kali tert-butoxit 1M trong THF (1,2mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, pha loãng metylen clorua, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 275,9/273,9.

Bước 2. 3-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl}-1,3-oxazolidin-2-on

Hợp chất này được điều chế từ 3-(4-brom-2-flobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-on bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 480,0.

Ví dụ 71: 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinoxalin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Bước 1. 3-quinoxalin-6-ylpropanal

Hỗn hợp chứa 6-bromquinoxalin (0,40g, 1,9mmol), 2-propen-1-ol (0,260mL, 3,8mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (26mg, 0,029mmol), tri-tert-butylphosphoni tetraflorat (16mg, 0,057mmol) và N-xyclohexyl-N-metyl-xyclohexanamin (0,49mL, 2,3mmol) trong 1,4-dioxan (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được lọc, rửa bằng metylen clorua và dịch lọc được cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel và rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-40%) để thu được hợp chất mong muốn (195mg). LCMS: (M+H) bằng 187,3.

Bước 2. 2-clo-3-quinoxalin-6-ylpropanal

Bổ sung D-prolin (24mg, 0,00021mol) vào dung dịch được làm nguội (0°C) chứa 3-quinoxalin-6-ylpropanal (0,195g, 0,00105mol) trong clofom (3mL), sau đó bổ sung N-closucxinimit (147mg, 0,00110mol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua. Dung dịch được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất mong muốn (220mg, 95%). LCMS: (M+H) = 221,3.

Bước 3. 6-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinoxalin

Hỗn hợp chứa 2-clo-3-quinoxalin-6-ylpropanal (110mg, 0,52mmol), và 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (140mg, 0,52mmol) trong rượu tert-butylic

(4mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, nó được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong Hexan (0-40%) để thu được hợp chất mong muốn (140mg, 62%). LCMS: (M+H) = 435,2.

Bước 4. 2-flo-4-[7-(quinoxalin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril

Hỗn hợp chứa 6-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinoxalin (120mg, 0,28mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (8,8mg, 0,0096mmol), (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (11mg, 0,019mmol), kẽm xyanua (20,1mg, 0,171mmol), và N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin (49,9μL, 0,331mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,2mL) được chiếu xạ trong điều kiện vi sóng ở 160°C trong 10 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với MeOH trong metylen clorua (0-5%) để thu được hợp chất mong muốn (65mg, 62%). LCMS: (M+H) = 382,0.

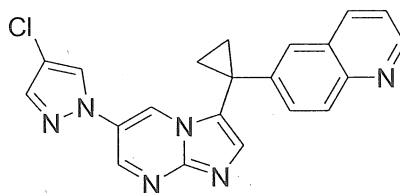
Bước 5. Axit 2-flo-4-[7-(quinoxalin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic

Hỗn hợp chứa 2-flo-4-[7-(quinoxalin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril (65mg, 0,17mmol) trong dung dịch hydroclorua trong nước 10M (0,8mL) và nước (20 μL) được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 401,3.

Bước 6. 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinoxalin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit

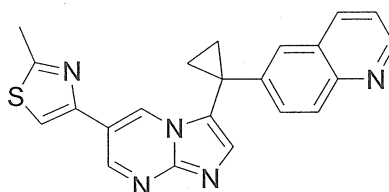
Hỗn hợp chứa axit 2-flo-4-[7-(quinoxalin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (20mg, 0,05mmol), metylamin (2M trong THF, 37μL), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (23,2mg, 0,0524mmol), và N,N-diisopropyletylamin (26μL, 0,15mmol) trong 1,4-dioxan (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 414,4.

Ví dụ 72: 6-{1-[6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



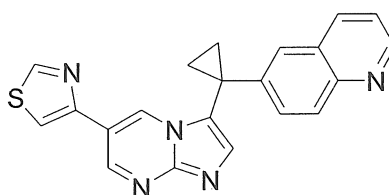
Hợp chất này được điều chế từ 4-clo-1H-pyrazol bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 22. LCMS: (M+H)⁺ = 387,0.

Ví dụ 73: 6-{1-[6-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



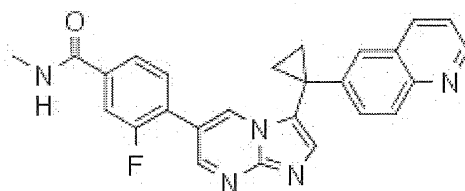
Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 384,0.

Ví dụ 74: 6-{1-[6-(1,3-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 370,0.

Ví dụ 75: 3-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1: Metyl 3-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoat

Hợp chất này được điều chế từ axit 4-brom-3-flobenzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 63, bước 2 và 3. LCMS: (M+H) = 439,0.

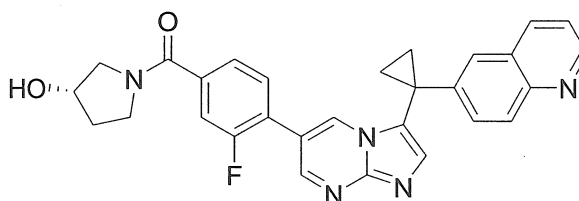
Bước 2. Axit 3-flo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic

Bổ sung liti hydroxit 2M trong nước (0,23mL) vào dung dịch chứa metyl 3-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoat (100mg, 0,2mmol) trong 5ml THF-MeOH-H₂O (3:1:1) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện N₂. Dung dịch được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C, và 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được cô đến khô để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3. 3-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

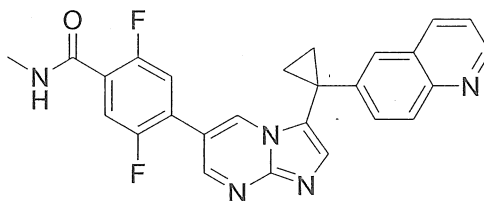
Axit 3-flo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic thu được từ bước 2 được hòa tan trong N,N-dimetylformamid (1mL). Bổ sung metylamin (2M trong THF, 0,2mL), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamin)phosphoni hexaflophosphat (110mg, 0,25mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,12mL, 0,68mmol) vào dung dịch này. Dung dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, pha loãng MeOH, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS (M+H): m/z = 438,0.

Ví dụ 76: (3S)-1-{3-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoyl}pyrrolidin-3-ol



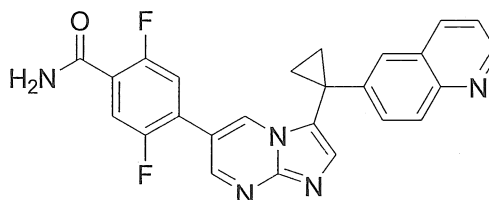
Hợp chất này được điều chế từ axit 3-flo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 75. LCMS: (M+H) = 494,1.

Ví dụ 77: 2,5-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



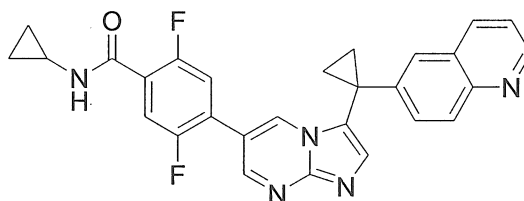
Hợp chất này được điều chế từ axit 2,5-diflo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic which được điều chế từ axit 4 -clo-2,5-diflobenzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 75. LCMS: (M+H) = 456,0.

Ví dụ 78: 2,5-diflo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



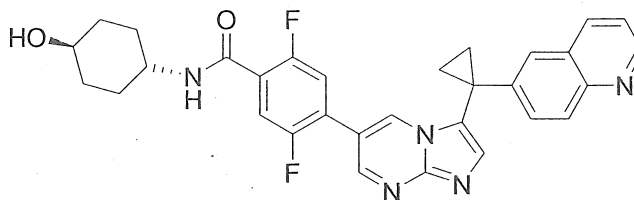
Hợp chất này được điều chế từ axit 2,5-diflo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 75. LCMS: (M+H) = 442,0.

Ví dụ 79: N-xyclopropyl-2,5-diflo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



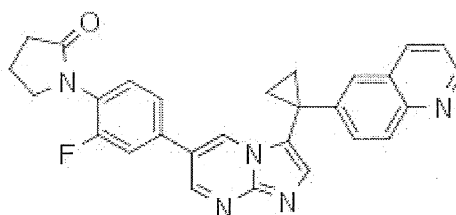
Hợp chất này được điều chế từ axit 2,5-diflo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 75. LCMS: (M+H) = 482,0.

Ví dụ 80: 2,5-diflo-N-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



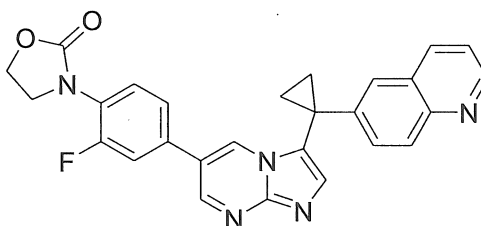
Hợp chất này được điều chế từ axit 2,5-diflo-4-(3-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 75. LCMS: (M+H) = 540,2.

Ví dụ 81: 1-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}pyrolidin-2-on



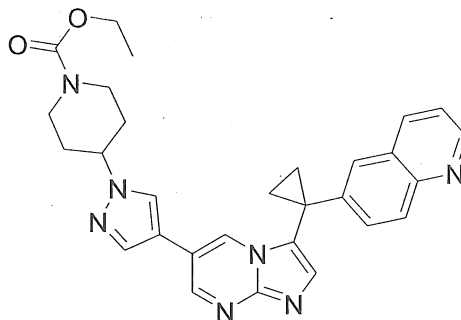
Bổ sung 2-pyrolidinone (5,7mg, 0,067mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (1mg, 0,009mmol), đồng(I) iotua (0,8mg, 0,004mmol), và kali cacbonat (13mg, 0,095mmol) vào dung dịch chứa 6-{1-[6-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin (20mg, 0,04mmol) trong 1,4-dioxan (1mL). Hỗn hợp này được chiếu xạ trong điều kiện vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (pH bằng 10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H)+ = 464,1.

Ví dụ 82: 3-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on



Hợp chất này được điều chế từ 6-{1-[6-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 81. LCMS: (M+H) = 466,0.

Ví dụ 83: Ethyl 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat



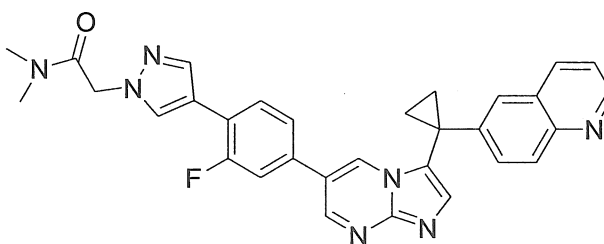
Bước 1. 6-{1-[6-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin

Hợp chất tert-butyl 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat, được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 88, bước 1-4, được xử lý bằng TFA trong metylen clorua để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 436,1.

Bước 2. Ethyl 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất 6-{1-[6-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin (4mg, 0,0092mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) và làm nguội đến nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung ethyl clofomat (1,0μL, 0,01mmol) và N,N-diisopropylamin (4,0μL, 0,023mmol). Dung dịch được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 508,2.

Ví dụ 84: 2-(4-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit



Bước 1: tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-

yl]axetat

Bổ sung tert-butyl 2-bromaxetat (1,2mL, 8,5mmol) và xesi cacbonat (3,8g, 0,012mol) vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,5g, 7,7mmol) trong N,N-dimetylformamit (25mL). Hỗn dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và được phân chia bởi EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 309,4.

Bước 2: tert-butyl [4-(4-brom-2-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat

Bổ sung tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (390mg, 1,3mmol), natri cacbonat 2M trong nước (2,5mL) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (40mg, 0,04mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-flo-1-iodbenzen (380mg, 1,3mmol) trong THF (10mL). Dung dịch được loại khí bởi N_2 , và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, rót vào nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silica gel bằng EtOAc trong hexan (30%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+57) = 299,0.

Bước 3: tert-butyl 4-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenyl]-1H-pyrazol-1-ylaxetat

Bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (270mg, 1,2mmol), kali phosphat (640mg, 3,0mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (70mg, 0,06mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl [4-(4-brom-2-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (400mg, 0,001mol) trong 1,4-dioxan (3mL). Dung dịch được loại khí bởi N_2 , và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, rót vào nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên cột silica gel bằng EtOAc trong hexan (50%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 370,1.

Bước 4: tert-butyl (4-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat

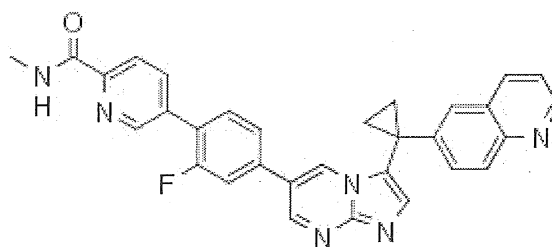
Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenyl]-1H-pyrazol-1-ylaxetat (100mg, 0,27mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (67,2mg,

0,273mmol) trong ethanol (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Dung dịch được cô và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc in CH_2Cl_2 (0-90%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 561,1.

Bước 5: 2-(4-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

Bổ sung TFA (1mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (4-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (20mg, 0,04mmol) in CH_2Cl_2 (2mL) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,5mL). Xử lý bằng dimetylamin 2M trong THF (0,036mL), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (24mg, 0,054mmol), và N,N-diisopropyletylamin (19 μL , 0,11mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 532,0.

Ví dụ 85: 5-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-N-metylpyridin-2-carboxamit



Bước 1: 5-(4-brom-3-flophenyl)pyrimidin-2-amin

Bổ sung axit (4-brom-3-flophenyl)boronic (2,0g, 0,0091mol), kali phosphat (6,4g, 0,030mol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (700mg, 0,6mmol), nước (5mL) vào dung dịch chứa 5-brompyrimidin-2-amin (2,1g, 0,012mol) trong 1,4-dioxan (30mL). Dung dịch được loại khí bởi N_2 , và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, rót vào nước, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong CH_2Cl_2 (0-30%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 267,9.

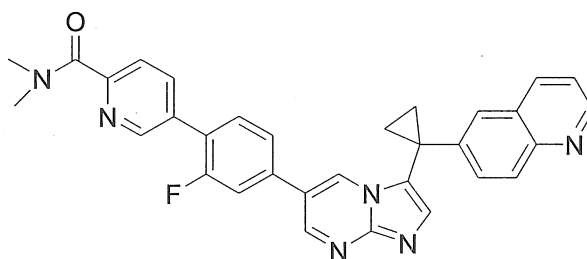
Bước 2: 6-{1-[6-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl] xyclopropyl} quinolin

Hỗn hợp chứa 5-(4-brom-3-flophenyl)pyrimidin-2-amin (0,50g, 1,9mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,463g, 1,88mol) trong etanol (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Dung dịch được cô và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với MeOH trong CH₂Cl₂ (0-6%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 458,9.

Bước 3: 5-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-N-metylpyridin-2-carboxamit

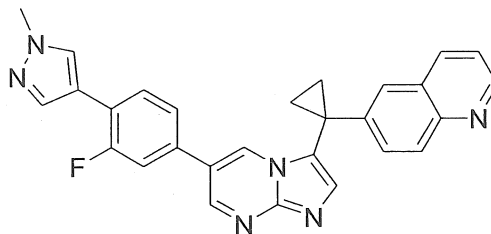
Bổ sung N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carboxamit (17mg, 0,065mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (3mg, 0,003mmol), và kali phosphat (28mg, 0,13mol) vào dung dịch chứa 6-{1-[6-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin (20mg, 0,04mmol) trong 1,4-dioxan (1mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 515,0.

Ví dụ 86: 5-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-N,N-dimetylpyridin-2-carboxamit



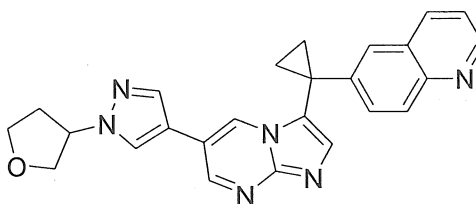
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ 6-{1-[6-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 85. LCMS: (M+H) = 529,0.

Ví dụ 87: 6-(1-{6-[3-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ 6-{1-[6-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 85. LCMS: (M+H) = 461,1.

Ví dụ 88: 6-(1-{6-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



Bước 1. tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat

Hợp chất 3-hydroxytetrahydrofuran (83,3 μ L, 1,03mmol) được hòa tan trong metylen clorua (anhydrous, 2mL) và làm nguội đến nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung trietylamin (166 μ L, 1,2mmol) và metansulfonyl clorua (88 μ L, 1,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ trong khi làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được dừng phản ứng bằng nước, pha loãng metylen clorua (20mL), và các lớp thu được được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 $\times$ 2mL) và pha nước kết hợp được chiết bằng metylen clorua (2 $\times$ 3mL). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 $\times$ 2mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2. 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Tetrahydrofuran-3-yl metansulfonat được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) và bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (100mg, 0,52mmol) và natri hydrua (25mg, 1,1mmol) trong N,N-dimetylformamit (1mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 2 ngày,

làm nguội đến nhiệt độ phòng, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 265,1.

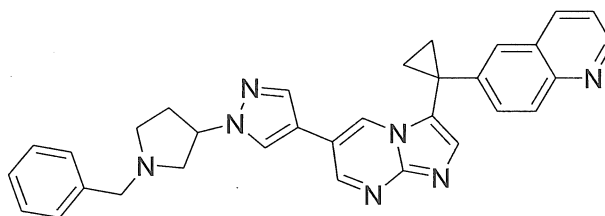
Bước 3. 5-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin

Bổ sung EtOH (1mL) và nước (0,4mL) vào dung dịch chứa 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (110mg, 0,42mmol) trong 1,4-dioxan (3mL). Các chất phản ứng sau được bổ sung liên tục: 5-brompyrimidin-2-amin (75mg, 0,43mmol), kali cacbonat (180mg, 1,3mmol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), được tạo phức với diclometan (1:1) (20mg, 0,02mmol). Bình được loại sạch khí nhiều lần bằng N₂ và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel (40g cột, 0-15% MeOH/metylen clorua) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 232,0.

Bước 4. 6-(1-{6-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin

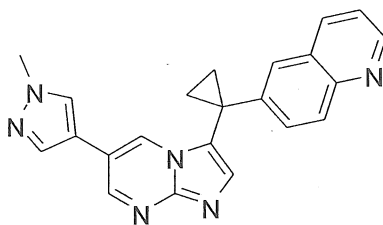
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ dịch đặc 5-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-amin và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl) axetaldehyt bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 7, bước 8. LCMS: (M+H) = 423,1.

Ví dụ 89: 6-(1-{6-[1-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 88, bước 1-4 để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 512,2.

Ví dụ 90: 6-{1-[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



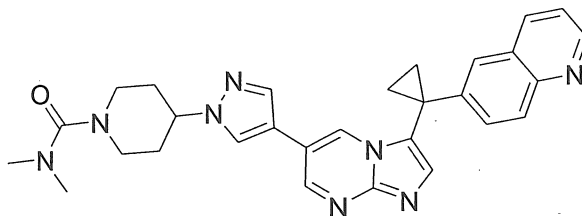
Bước 1. 6-{1-[6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 88, bước 3-4 từ 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-pyrazol. Nhóm trityl của 6-{1-[6-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin được loại bỏ được xử lý bằng ~1% TFA trong axetonitril và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo. LC/MS 353,1 (M+1H)

Bước 2. 6-{1-[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin

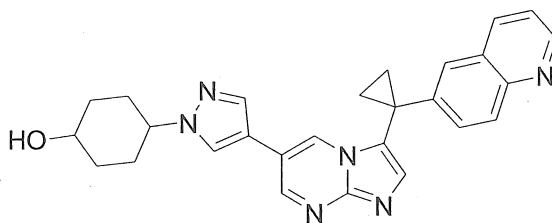
Bổ sung kali cacbonat (4,0mg, 0,029mmol) và metyl iotua (3μL, 0,048mmol) vào dung dịch chứa 6-{1-[6-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin (6mg, 0,017mmol) trong N,N-dimetylformamit (200μL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 367,0.

Ví dụ 91: N,N-dimetyl-4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 83 sử dụng dung môi là metylen clorua và hoạt chất axyl hóa là N,N-dimetylcarbamoil clorua trong bước 2 để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 507,2.

Ví dụ 92: 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexanol



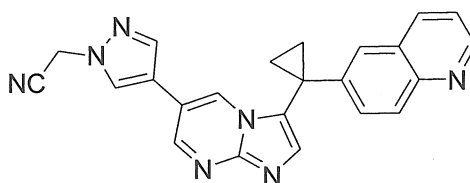
Bước 1. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexanon

Hỗn hợp phản ứng thô chứa 6-(1-{2-[1-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)quinolin (~30mg, 0,07mmol), điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 88 từ 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol, được cô và xử lý trực tiếp bằng AcOH (1mL), nước (100μL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 1 giờ để thu được hợp chất mong muốn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo. LCMS: (M+H) = 449,2.

Bước 2. 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexanol

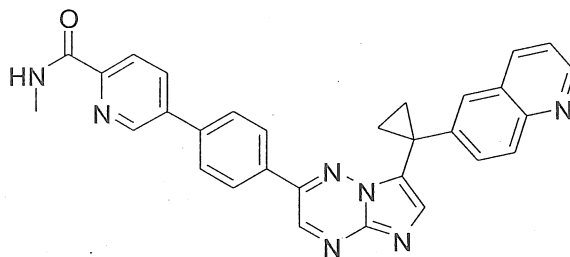
Hợp chất 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}xyclohexanon (16mg, 0,036mmol) được hòa tan trong MeOH (1mL) và làm nguội đến nhiệt độ -20°C sau đó bổ sung natri tetrahydroborat (3,0mg, 0,079mmol). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 451,1.

Ví dụ 93: {4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}axetonitril



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 88, bước 2-4. LCMS: (M+H) = 392,1.

Ví dụ 94: N-metyl-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]phenyl}pyridin-2-carboxamit



Bước 1 . 6-(4-bromphenyl)-1,2,4-triazin-3-amin

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 7, bước 3-5 từ 4-bromaxetophenon. LCMS: (M+H₂O +H) = 269,0/271,0.

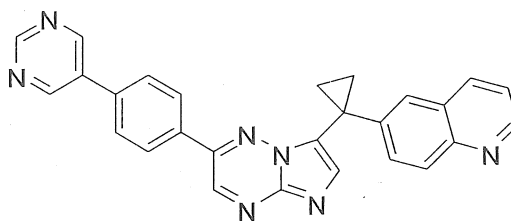
Bước 2. 6-{1-[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl}quinolin

Hợp chất này được điều chế từ hợp chất ngưng tụ của 6-(4-bromphenyl)-1,2,4-triazin-3-amin và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 7, bước 8. LCMS: (M+H) = 442,3/444,2.

Bước 3. N-metyl-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]phenyl}pyridin-2-carboxamit

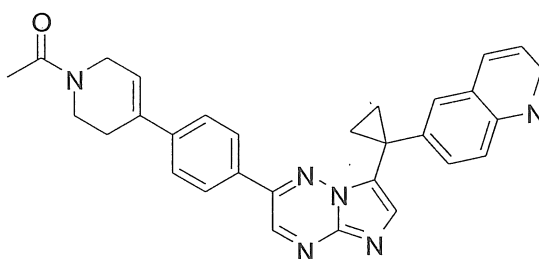
Bổ sung N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carboxamit (12mg, 0,045mmol), xesi cacbonat (15mg, 0,045mmol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), được tạo phức với diclometan (1:1) (1,8mg, 0,0023mmol) vào dung dịch chứa 6-{1-[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl}quinolin (10,0mg, 0,0226mmol) trong 1,4-dioxan (1mL), EtOH (0,2mL) và nước (0,2mL). Bình phản ứng được loại sạch khí bằng N₂, sau đó gia nhiệt trong ống kín ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Kết quả phân tích LCMS và HPLC cho thấy phản ứng đã kết thúc hoàn toàn. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 498,1.

Ví dụ 95: 6-{1-[2-(4-pyrimidin-5-yl-phenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl}quinolin



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ 6-{1-[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 94. LCMS: (M+H) = 442,1.

Ví dụ 96: 6-(1-{2-[4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)quinolin



Bước 1. tert-butyl 4-{4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]phenyl}-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Hợp chất này được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 94. LCMS: (M+H) = 545,2.

Bước 2. 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)quinolin hydroclorua

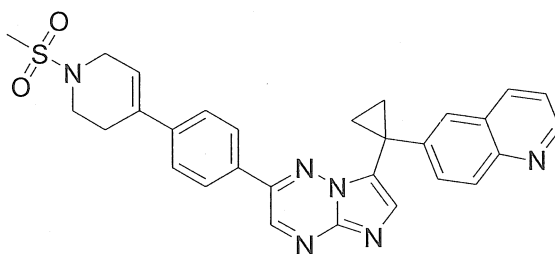
Hợp chất tert-butyl 4-{4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]phenyl}-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (36,0mg, 0,0661mmol) được hòa tan trong hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (5,0mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện chân không và phần cặn được rửa đồng sôi bằng axetonitril. Hợp chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 445,0.

Bước 3. 6-(1-{2-[4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)quinolin

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (23,0 μ L, 0,132mmol; ~5 đương lượng) và axetyl clorua (3,8 μ L, 0,053mmol; ~2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-(1-{2-[4-

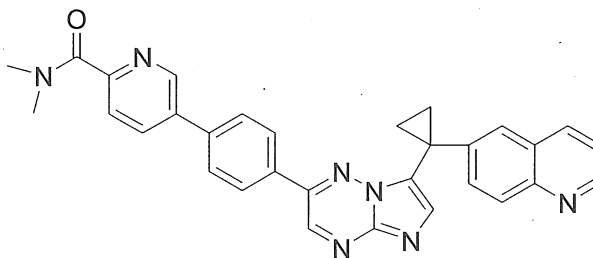
(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)quinolin hydroclorua (12mg) trong N,N-dimetylformamit (1mL) và axetonitril (1mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dùng phản ứng bằng MeOH và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 487,1.

Ví dụ 97: 6-[1-(2-{4-[1-(metyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]phenyl}imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl)xyclopropyl]quinolin



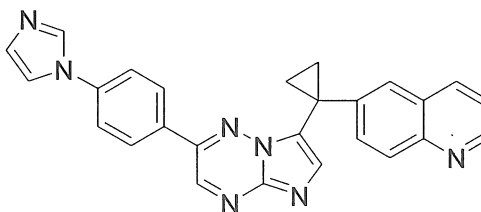
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ 6-(1-{2-[4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)quinolin hydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 96. LCMS: (M+H) = 523,2.

Ví dụ 98: N,N-dimetyl-5-{4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]phenyl}pyridin-2-carboxamit



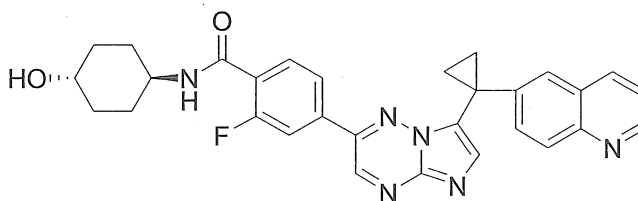
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ 6-{1-[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl}quinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 94. LCMS: (M+H) = 512,3

Ví dụ 99: 6-(1-{2-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl}xyclopropyl)-quinolin



Bổ sung (1S,2S)-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (0,96mg, 0,0068mmol), đồng(I) iđua (0,64mg), và kali cacbonat (9,84mg) vào dung dịch chứa 6-{1-[2-(4-bromphenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl}quinolin (15mg, 0,034mmol) và 1H-imidazol (2,77mg, 0,0407mmol) trong 1,4-dioxan (0,50mL). Hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 430,4.

Ví dụ 100: 2-flo-N-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Bước 1. 6-{1-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropyl} quinolin

Hỗn hợp chứa 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (80,0mg, 0,297mmol, Ví dụ 7, bước 1-5) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,088g, 0,36mmol) trong rượu isopropylic (3mL) và một giọt nước được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =9 với trietylamin. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong CH₂Cl₂ (0-60%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 459,9/461,9.

Bước 2. 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril

Hỗn hợp chứa 6-1-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]xyclopropylquinolin (0,060g, 0,13mmol), kali hexaxanoferat(II) trihydrat (0,02g, 0,05mmol), natri cacbonat (0,016g, 0,16mmol) và paladi axetat (0,001g, 0,006mmol) trong N,N-dimethylaxetamid (1,0mL, 11mmol) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với MeOH trong CH₂Cl₂ (0-5%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) =

407,1.

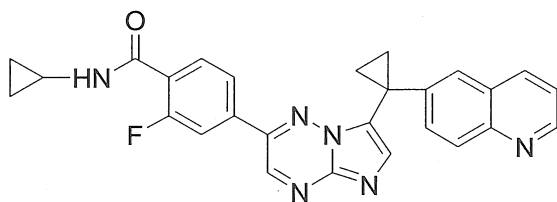
Bước 3. 2-flo-axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic

Hợp chất 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril (40,0mg, 0,0984mmol) trong axit hydrochloric đặc (0,6mL, 0,006mol) được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được bay hơi đồng thời với toluen, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 426,0.

Bước 4. 2-flo-N-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit

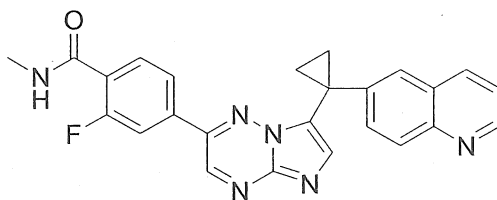
N,N-diisopropyletylamin (6,4 μ L, 0,037mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (5,2mg, 0,012mmol), trans-4-aminoxyclohexanol hydroclorua, và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (8,1mg, 0,018mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,6mL) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 523,0.

Ví dụ 101: N-xyclopropyl-2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



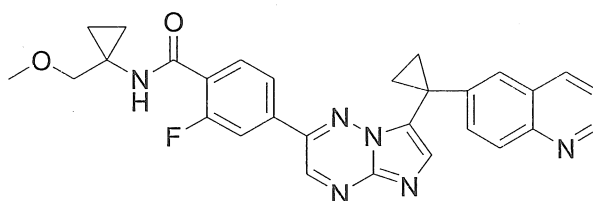
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 100. LCMS: (M+H) = 465,0

Ví dụ 102: 2-flo-N-metyl-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



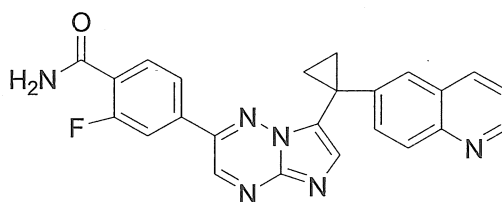
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-ylbenzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 100. LCMS: (M+H) = 439,1.

Ví dụ 103: 2-flu-N-[1-(metoxymetyl)cyclopropyl]-4-[7-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-ylbenzamidit



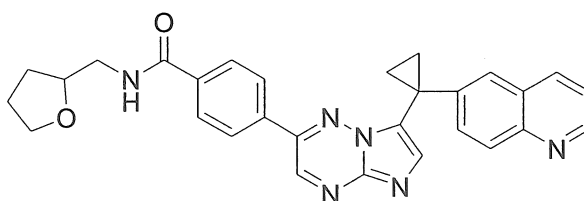
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-ylbenzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 100. LCMS: (M+H) = 509,1.

Ví dụ 104: 2-flu-4-(7-(1-(quinolin-6-yl)cyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)benzamidit



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-ylbenzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 100. LCMS: (M+H) = 425,1.

Ví dụ 105: 4-[7-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamidit



Bước 1. Metyl 4-(oxoaxetyl)benzoat

Bổ sung từ từ dung dịch chứa hydrogen bromua trong nước (48%, 48mL) vào dung dịch chứa este metylic của axit 4-axetylbenzoic (25g, 0,14mol) trong dimetyl sulfoxit (300mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Phần kết tủa được lọc và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (15,6g, 79%).

Bước 2. Metyl 4-(dietoxyaxetyl)benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-(oxoaxetyl)benzoat (13,5g, 0,0702mol), ethyl orthoformat (29mL, 0,18mol), axit p-toluensulfonic monohydrat (0,7g) trong toluen (150mL) được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được phương pháp sắc ký trên silica gel để thu được hợp chất mong muốn (15,4g, 82%). LCMS: (M+Na) = 289,0.

Bước 3. Metyl 4-(3-oxo-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-(dietoxyaxetyl)benzoat (15,4g, 0,0578mol), semicarbazit hydroclorua (7,1g, 0,064mol), N,N-diisopropyletylamin (12mL, 0,069mol) trong 1,2-dicloetan (150mL), và metanol (2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 4 giờ. Vào hỗn hợp này được bổ sung thêm 0,1 đương lượng semicarbazit hydroclorua. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được hồi lưu với axit axetic (100mL) và nước (1,0mL) qua đêm. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất thô định lượng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4. Metyl 4-(3-clo-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-(3-oxo-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat (13,4g, 0,0580mol), phosphoryl clorua (30mL, 0,3mol) trong clofom (50mL) được hồi lưu (nhiệt độ bể dầu khoảng 100°C) trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô để loại phosphoryl clorua dư. Phần cặn được hòa tan trong metylen clorua và rót vào nước đá, và trung hòa từ từ bằng K₂CO₃. Lớp hữu cơ được phân tách và dung dịch nước được chiết bằng metylen clorua. Pha hữu cơ thu gom được làm khô trên Na₂SO₄, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất mong muốn

(2,5g, 17%). LCMS: (M+H) = 249,9. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ trong ppm, 3,98 (s, 3H), 8,18 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,96 (s, 1H).

Bước 5. metyl 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat

Dung dịch chứa metyl 4-(3-clo-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat (180mg, 0,721mmol) và amoniac 2M trong rượu isopropylic (5mL, 10mmol) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước, và phần kết tủa được lọc để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H₂O+H) = 249,0.

Bước 6. metyl 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat (160mg, 0,70mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (200mg, 0,83mmol) trong rượu isopropylic (6mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 9 bằng cách bổ sung trietylamin, sau đó các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong CH_2Cl_2 (0-60%) để thu được hợp chất mong muốn (130mg, 44%). LCMS: (M+H) = 421,1.

Bước 7. Axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic

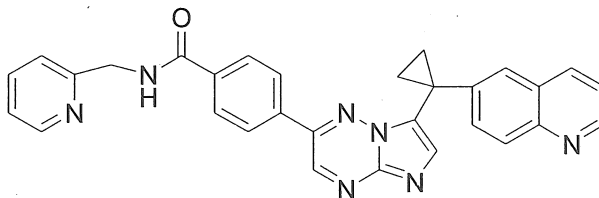
Liti hydroxit monohydrat (14mg, 0,34mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoat (30,0mg, 0,07mmol) trong THF (0,3mL), metanol (0,3mL), và nước (0,2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và điều chỉnh đến độ pH =2 bởi HCl đặc. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được làm khô để thu được hợp chất mong muốn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 408,1.

Bước 8. 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamid

N,N-diisopropyletylamin (13 μ L, 0,074mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (10,0mg, 0,0245mmol), (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (8,0mg) và benzotriazol-1-

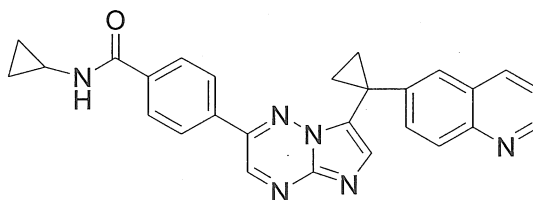
ylxoytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (16mg, 0,037mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ví dụ 106: N-(pyridin-2-ylmetyl)-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



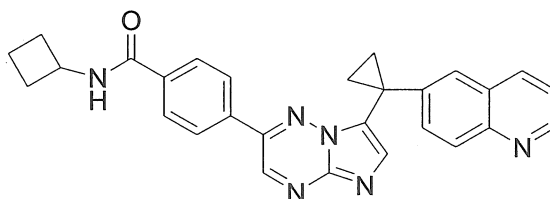
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 498,1.

Ví dụ 107: N-xyclopropyl-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



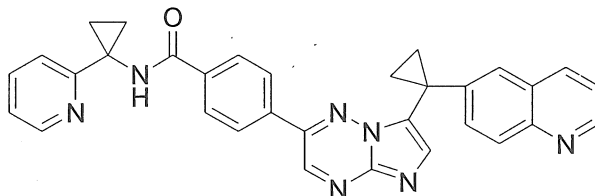
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 447,1.

Ví dụ 108: N-xyclobutyl-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



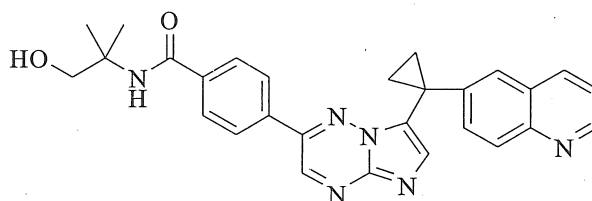
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 461,1.

Ví dụ 109: N-(1-pyridin-2-ylxyclopropyl)-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



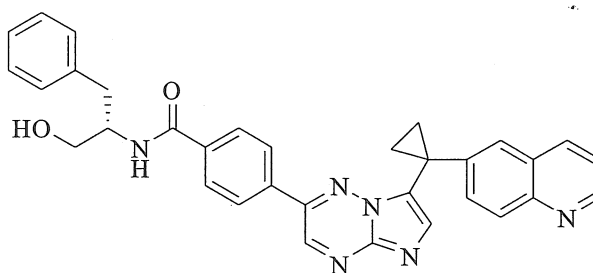
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 524,1.

Ví dụ 110: N-(2-hydroxy-1,1-dimethyletyl)-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



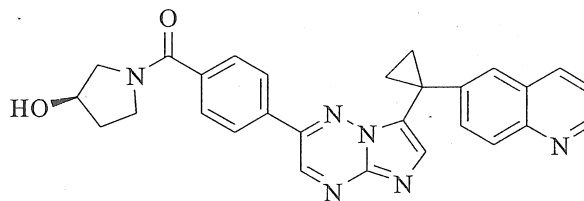
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 479,1.

Ví dụ 111: N-[(1S)-1-benzyl-2-hydroxyetyl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



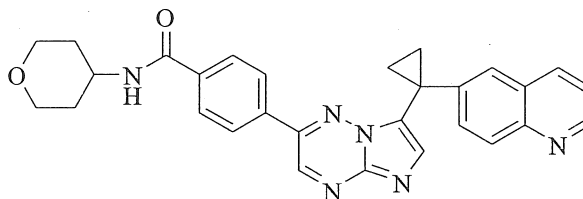
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 541,1.

Ví dụ 112: (3R)-1-{4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoyl}pyrrolidin-3-ol



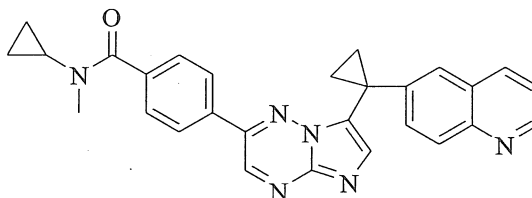
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 477,1.

Ví dụ 113: 4-(7-(1-(quinolin-6-yl)xyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamidit



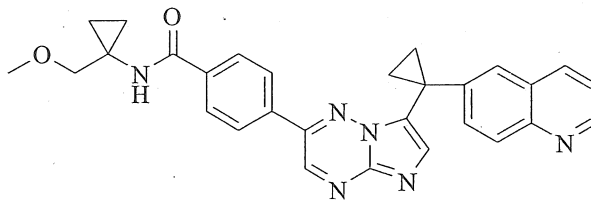
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ví dụ 114: N-xyclopropyl-N-metyl-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Natri hydrua (0,54mg, 0,013mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-xyclopropyl-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit (3,0mg, 0,0067mmol) trong THF (0,5mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó metyl iodua (1,2μL, 0,020mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 461,1.

Ví dụ 115: N-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Bước 1. benzyl [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]carbamát

Etyl clofomat (0,17mL, 0,0018mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-[(benzyloxy)carbonyl]aminoxyclopropanecarboxylic (0,35g, 0,0015mol) và triethylamin (0,25mL, 0,0018mol) trong THF (5,0mL) ở nhiệt độ -10°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút., lọc, và rửa bằng THF. Natri tetrahydroborat (0,11g, 0,0030mol) trong nước (1,0mL) được bổ sung vào dịch lọc ở nhiệt độ 0°C , và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thận trọng dừng phản ứng bằng HCl 1N, và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô để thu được hợp chất thô (0,32g, 97%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 222,0$, $(\text{M}+\text{Na}) = 244,0$.

Bước 2. Benzyl [1-(metoxymetyl)xyclopropyl]carbamát

Vào dung dịch chứa benzyl [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]carbamát (0,32g, 0,0014mol) trong metylen clorua (5,0mL) được bổ sung lần lượt MS bột 4Å, N,N,N',N'-tetrametyl-1,8-naphthalendiamin (0,77g, 0,0036mol), và trimetyloxonium tetrafloroborat (0,43g, 0,0029mol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ, lọc qua đệm Celite, và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng HCl 1N, nước, nước muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong hexan (0-30%) để thu được hợp chất mong muốn (140mg, 41%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 236,1$.

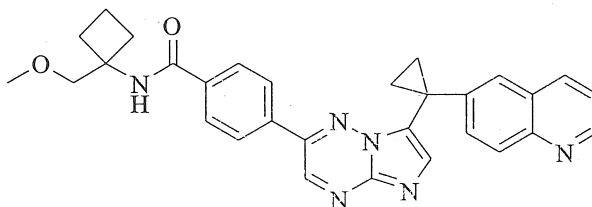
Bước 3. 1-(metoxymetyl)xyclopropanamin .

Bổ sung Pd/C (50,0mg) vào dung dịch chứa benzyl [1-(metoxymetyl)xyclopropyl]-carbamát (400,0mg, 1,700mmol) trong metanol (5,0mL) và khuấy trong điều kiện khí hydro (bình cầu) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Celite. Dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: $(\text{M}+\text{H})$ bằng 102,1.

Bước 4. N-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid

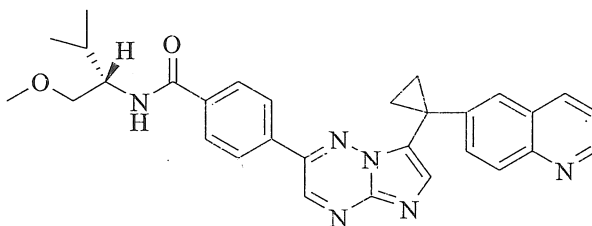
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105, bước 8. LCMS: (M+H) = 491,1.

Ví dụ 116: N-[1-(metoxymetyl)xyclobutyl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



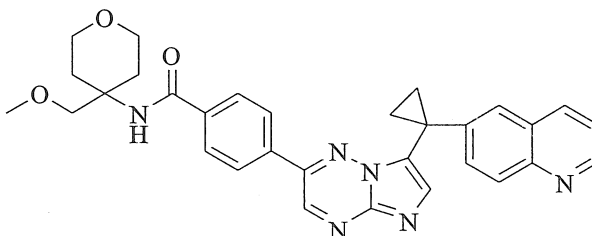
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 115. LCMS: (M+H) = 505,3.

Ví dụ 117: N-[(1S)-1-(metoxymetyl)-2-metylpropyl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 115. LCMS: (M+H) = 507,1.

Ví dụ 118: N-[4-(metoxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Bước 1. tert-butyl [4-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbamate

Etyl clofomat (0,234mL, 0,00245mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic (0,5g, 2,0mmol) và triethylamin (0,341mL, 2,45mmol) trong THF (6,8mL) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút., lọc, và rửa bằng THF. Natri tetrahydroborat (0,15g, 4,1mmol) trong nước (1,0mL) được bổ sung vào dịch lọc ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+Na) = 254,1; (M-100+H) bằng 132,1.

Bước 2. tert-butyl [4-(metoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbamate

Bổ sung lần lượt MS bột 4Å, N,N,N',N'-tetrametyl-1,8-naphthalendiamin (2,0g, 9,6mmol), và trimetyloxonium tetrafloroborat (1,1g, 7,7mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl [4-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbamate (0,89g, 3,8mmol) trong metylen clorua (19,2mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ, lọc qua đệm Celite, và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch CuSO₄, nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong hexan (0-30%) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+Na) = 268,0

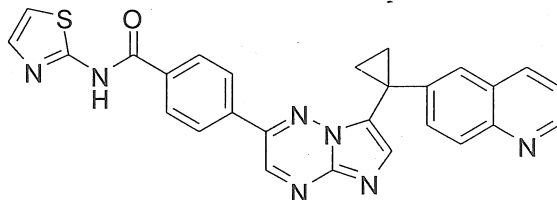
Bước 3. 4-(metoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin hydroclorua

Bổ sung hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (3mL) vào dung dịch chứa tert-butyl [4-(metoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbamate (0,45g, 0,0018mol) trong EtOAc (0,2mL) và khuấy trong 2 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) bằng 146,2.

Bước 4. N-[4-(metoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-4-[7-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid

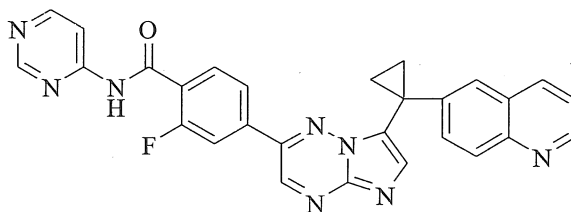
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105, bước 8. LCMS: (M+H) = 535,2.

Ví dụ 119: 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamidit



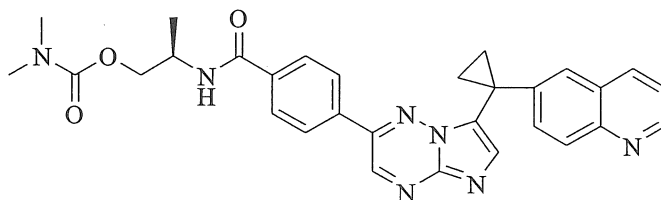
N,N-diisopropyletylamin (6,4 μ L, 0,037mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (5,0mg, 0,012mmol), 1,3-thiazol-2-amin (2,3mg, 0,024mmol), và N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexaflophosphat (7,0mg, 0,018mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,6mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 490,0.

Ví dụ 120: N-pyrimidin-4-yl-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 119. LCMS: (M+H) = 485,1.

Ví dụ 121: N-[4-(metoxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Bước 1. (2R)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl dimethylcarbamate

N,N-dimethylcarbamoyl clorua (0,12mL, 0,0013mol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl [(1R)-2-hydroxy-1-metyetyl]carbamate (0,150g, 0,856mmol), 4-dimethylaminopyridin (0,02g, 0,2mmol) và pyridin (0,14g, 1,7mmol) trong metylen clorua (3,0mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, pha loãng EtOAc và rửa bằng HCl 1N, NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong hexan (0-30%) để thu được hợp chất mong muốn.

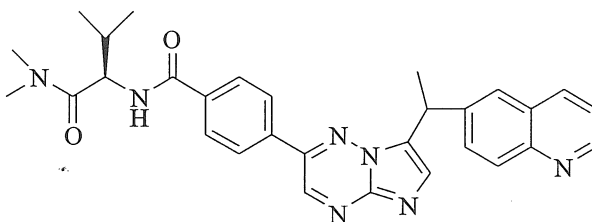
Bước 2. (2R)-2-aminopropyl dimethylcarbamate hydroclorua

Bổ sung hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (0,5mL) vào dung dịch chứa (2R)-2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]propyl dimethylcarbamate (16,0mg, 0,0650mmol) trong EtOAc (0,2mL) và khuấy trong 1 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) bằng 147,1.

Bước 3. N-[4-(metoxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit

Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 105, bước 8. LCMS: (M+H) = 536,2

Ví dụ 122: N-{(1R)-1-[(dimethylamino)carbonyl]-2-metylpropyl}-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Bước 1. 3-quinolin-6-ylbut-3-en-1-ol.

Paladi axetat (100mg, 0,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin (8,0g, 31mmol) và 3-brom-3-buten-1-ol (6,2g, 41mmol) trong toluen (118mL) và nước (12mL) sau đó bổ sung 2-(dixyclohexylphosphino)-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl (500mg, 1mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp

này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong metylen clorua (0-50%) để thu được hợp chất mong muốn.

Bước 2. 3-quinolin-6-ylbutan-1-ol

Hỗn hợp chứa 3-quinolin-6-ylbut-3-en-1-ol (1,0g, 0,0050mol), platin trên carbon (5% trọng lượng tính trên carbon hoạt tính, ẩm, Degussa kiểu F101 ra/w, 0,20g) trong metanol (15,0mL) được khuấy trong điều kiện hydro (với bình cầu) ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,0g, 99%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 202,1$.

Bước 3. 3-quinolin-6-ylbutanal

Bổ sung gốc 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy tự do (0,005g, 0,03mmol) và iodbenzen diacetat (0,10g, 0,33mmol) vào dung dịch chứa 3-quinolin-6-ylbutan-1-ol (0,060g, 0,30mmol) trong metylen clorua (3,0mL). Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong hexan (0-40%) để thu được hợp chất mong muốn (0,050g, 84%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 200,0$.

Bước 4. 2-clo-3-quinolin-6-ylbutanal

L-prolin (5,8mg, 0,050mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-quinolin-6-ylbutanal (50mg, 0,25mmol) trong clofom (0,5mL) ở nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung N-closucxinimit (36,9mg, 0,276mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, pha loãng hexan và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong metylen clorua (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn (0,048g, 82%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 234,1/236,1$.

Bước 4. Metyl 4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-(3-amino-1,2,4-triazin-6-yl)benzoat (50mg, 0,217mmol) và 2-clo-3-quinolin-6-ylbutanal (61mg, 0,26mmol) trong rượu isopropylic (3,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 9 bằng cách bổ sung trietylamin. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong metylen clorua (0-60%) để thu được hợp chất mong muốn (0,020g, 22%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})$

= 410,0.

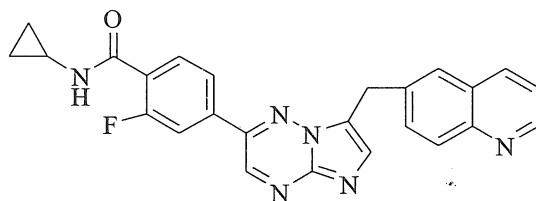
Bước 5. Axit 4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic

Liti hydroxit monohydrat (24mg, 0,57mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl 4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoat (47mg, 0,115mmol) trong THF (0,5mL) và metanol (0,5mL) và nước (0,2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LCMS chỉ rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được điều chỉnh bằng HCl đặc đến độ pH= 2. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 396,1.

Bước 6. N-(1R)-1-[(dimethylamino)cacbonyl]-2-metylpropyl-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit

N,N-diisopropyletylamin (13 μ L, 0,074mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (9,70mg, 0,0245mmol), (2R)-2-amino-N,N,3-trimetylbutanamit (5,3mg, 0,037mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (16mg, 0,037mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,6mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 522,1.

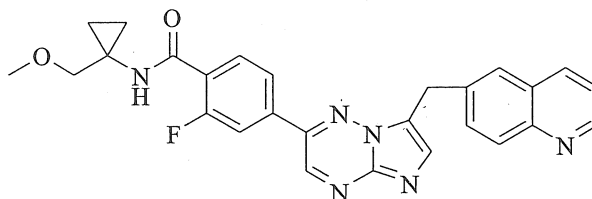
Ví dụ 123: N-xyclopropyl-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



N,N-diisopropyletylamin (6,4 μ L, 0,037mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (4,9mg, 0,012mmol, được điều chế như mô tả trong ví dụ 7, bước 1-10), xyclopropylamin (1,4mg, 0,024mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (9,6mg, 0,018mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,6mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và tinh chế bằng phương

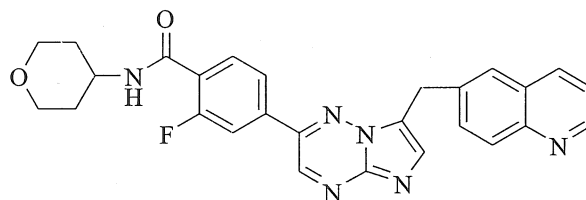
pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA.
LCMS: (M+H) = 439,0.

Ví dụ 124: 2-flo-N-[1-(metoxymetyl)xcyclopropyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



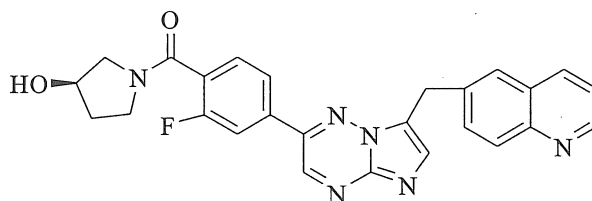
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng các quy trình tương tự như các quy trình ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 483,1.

Ví dụ 125: 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzamidit



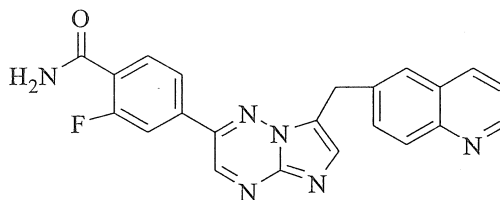
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 483,1.

Ví dụ 126: (3R)-1-{2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoyl}pyrrolidin-3-ol



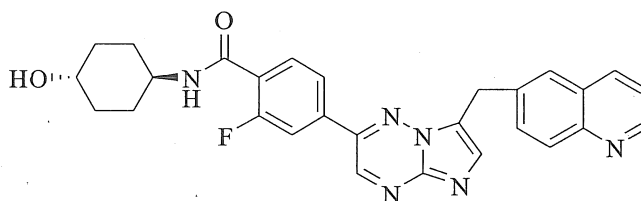
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 469,1.

Ví dụ 127: 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



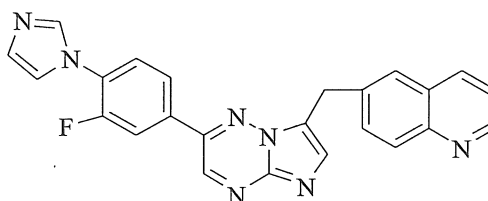
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 399,0.

Ví dụ 128: 2-fluoro-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



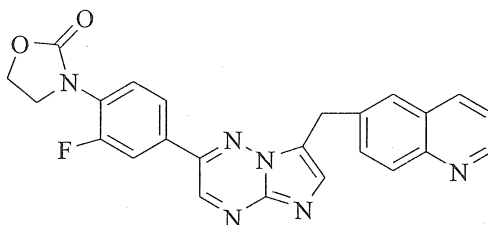
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 497,1.

Ví dụ 129: 6-{2-[3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-ylmethyl}quinolin



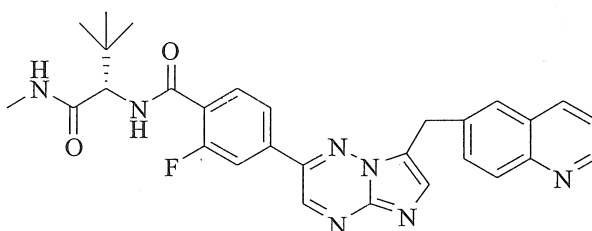
Bổ sung (1S,2S)-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (0,42mg, 0,0030mmol), đồng(I) iodua (0,28mg, 0,0015mmol), 1H-imidazol (2,0mg, 0,030mmol) và kali cacbonat (4,34mg, 0,0314mmol) vào dung dịch chứa 6-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]methylquinolin (6,5mg, 0,015mmol) trong 1,4-dioxan (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 422,0

Ví dụ 130: 3-{2-fluoro-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ 6-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 129. LCMS: (M+H) = 441,1.

Ví dụ 131: N-(1S)-2,2-dimetyl-1-[(metylamin)carbonyl]propyl-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Bước 1. tert-butyl (2S)-2-(2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoat

N,N-diisopropyletylamin (160μL, 0,90mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (90,0mg, 0,225mmol), tert-butyl (2S)-2-amino-3,3-dimetylbutanoat hydroclorua (63mg, 0,281mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamin)phosphoni hexaflophosphat (150mg, 0,34mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,0mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và được bổ sung vào dung dịch axetonitril. Phần kết tủa được lọc, làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,093g, 72%). LCMS: (M+H) = 569,5.

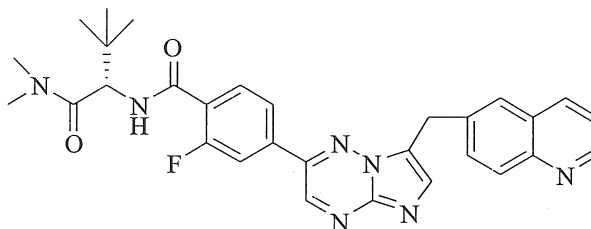
Bước 2. Axit (2S)-2-(2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoic

Axit trifloaxetic (1,0mL, 0,013mol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (2S)-2-(2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoat (0,092g, 0,16mmol) trong metylen clorua (1,0mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 513,4.

Bước 3. N-(1S)-2,2-dimetyl-1-[(metylaminocacbonyl)propyl]-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit

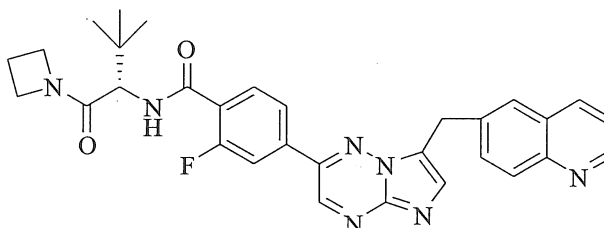
N,N-diisopropyletylamin (20 μ L, 0,11mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa muối TFA của axit (2S)-2-(2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoylamino) 3,3-dimetylbutanoic (19,2mg, 0,0376mmol), metylamin (2M trong THF, 0,2mL, 0,4mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamin)phosphoni hexaflophosphat (25mg, 0,056mmol) trong N,N-dimetylformamid (0,5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 526,4.

Ví dụ 132: N-(1S)-1-[(dimetylaminocacbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



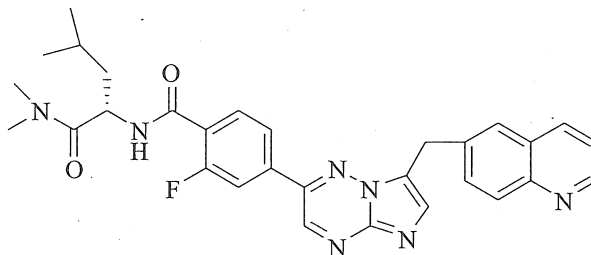
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ muối TFA của axit (2S)-2-(2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoylamino) 3,3-dimetylbutanoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 131. LCMS: (M+H) = 540,4.

Ví dụ 133: N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcacbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



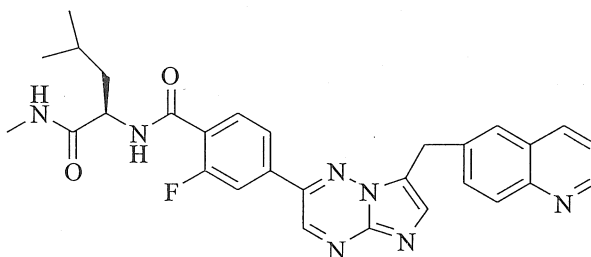
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ muối TFA của axit (2S)-2-(2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoylamino) 3,3-dimetylbutanoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 131. LCMS: (M+H) = 552,5.

Ví dụ 134: N-{(1S)-1-[(dimethylamino)carbonyl]-3-methylbutyl}-2-flu-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



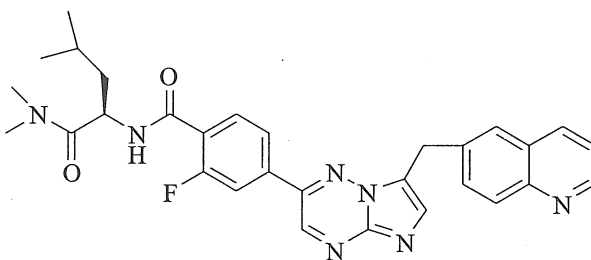
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 131. LCMS: (M+H) = 540,4.

Ví dụ 135: 2-flu-N-{(1R)-3-metyl-1-[(methylamino)carbonyl]butyl}-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



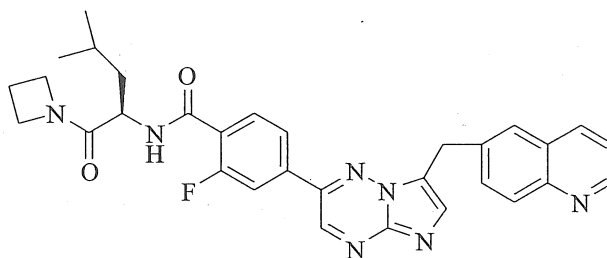
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 131. LCMS: (M+H) = 526,4.

Ví dụ 136: N-{(1R)-1-[(dimethylamino)carbonyl]-3-methylbutyl}-2-flu-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



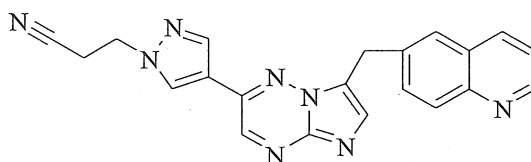
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 131. LCMS: (M+H) = 540,4.

Ví dụ 137: N-[(1R)-1-(azetidin-1-ylcacbonyl)-3-metylbutyl]-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamit



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 131. LCMS: (M+H) = 552,5.

Ví dụ 138: 3-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}propannitril



Bước 1. 6-brom-1,2,4-triazin-3-amin

Bromin (3,8g, 24mmol) trong clofom (20mL) được bổ sung vào hỗn dịch chứa 1,2,4-triazin-3-amin (1,92g, 20,0mmol) trong clofom (100mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được rửa bằng axeton/hexan (1/1) và lọc, để thu được hợp chất mong muốn (0,78g, 22%) là chất rắn. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): Δ trong ppm, 8,40 (s, 1H), 7,42 (br, 2H); LCMS: (M+H) bằng 175,2/177,2; (M+H+ H_2O)bằng 193,2/195,2.

Bước 2. 6-[1-(1-Etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-triazin-3-amin.

Natri cacbonat (510mg, 4,8mmol) trong nước (1mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 6-brom-1,2,4-triazin-3-amin (0,420g, 2,40mmol), 1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,766g, 2,88mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (100mg, 0,1mmol) trong toluen (7mL) và etanol (5mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng clofom. Các lớp hữu cơ

thu gom được được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô. Phần cặn được xử lý bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ và lọc để thu được hợp chất mong muốn (0,39g, 69%). LCMS: (M+H) = 235,4.

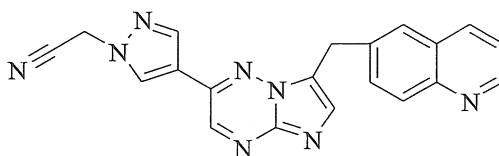
Bước 3. 6-[2-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin.

Hỗn hợp chứa 6-[1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2,4-triazin-3-amin (390,0mg, 1,665mmol) và 2-clo-3-quinolin-6-ylpropanal (480mg, 2,2mmol) trong rượu isopropylic (20mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 ngày. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, 0,2mL HCl đặc được bổ sung và khuấy cho đến khi loại bỏ nhóm bảo vệ hoàn toàn. Chất rắn tạo thành được thu nhận bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn (0,35g, 64%). LCMS: (M+H) = 328,3.

Bước 4. 3-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}propannitril

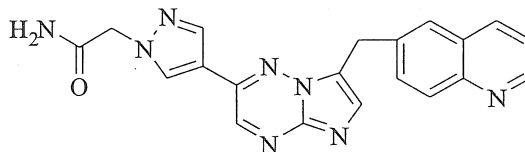
Hợp chất 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (14 μL , 0,092mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 6-[2-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin (10,0mg, 0,0305mmol) và 2-propenenitril (4,0 μL , 0,061mmol) trong axetonitril (0,2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 381,3.

Ví dụ 139: 4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-ylaxetonitril



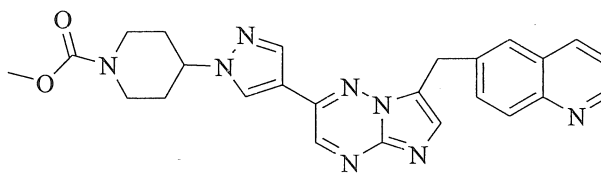
Natri hydrua (2,4mg, 0,061mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-[2-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin (10,0mg, 0,0305mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,2mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 phút. Bromaxetonitril (4,1 μL , 0,061mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng khuấy trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 367,1.

Ví dụ 140: 2-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}axetamit



Xesi cacbonat (40mg, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-[2-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin (10mg, 0,0305mmol) và 2-bromaxetamit (0,0084g, 0,061mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 385,3.

Ví dụ 141: Metyl 4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat



Bước 1. tert-butyl 4-[(metylsulfonyl)oxy]piperidin-1-carboxylat

Bổ sung metansulfonyl clorua (0,14mL, 1,8mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,30g, 1,5mmol) trong metylen clorua (4mL) và trietylamin (0,42mL, 3,0mmol), được làm nguội bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, và phân lớp giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1N, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô để thu được hợp chất mong muốn là chất rắn (0,41g, 98%). LCMS: (M+Na) = 302,3.

Bước 2. tert-butyl 4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa 6-[2-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]-metylquinolin (101mg, 0,308mmol), tert-butyl 4-[(metylsulfonyl)oxy]piperidin-1-carboxylat (0,17g, 0,62mmol) và xesi cacbonat (0,30g, 0,92mmol) trong N,N-dimetylformamit (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH bằng 10) để thu được hợp chất mong muốn (14mg). LCMS: (M+H) = 511,2.

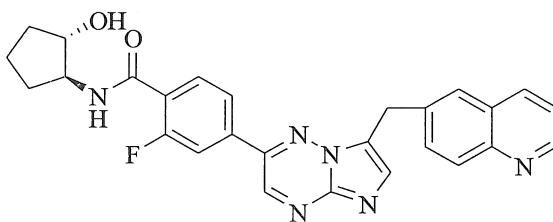
Bước 3. 6-[2-(1-Piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin

Axit trifloaxetic (0,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat (0,014g, 0,027mmol) trong metylen clorua (0,5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 411,1.

Bước 4. Metyl 4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat

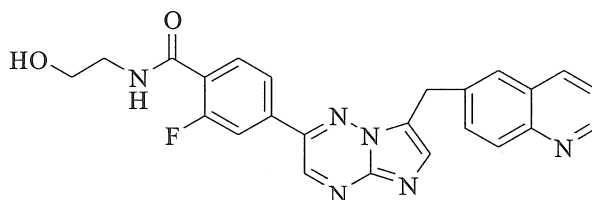
Metyl clofomat (4,0μL, 0,051mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-[2-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin (7,0mg, 0,017mmol) và triethylamin (9,5 μL, 0,068mmol) trong metylen clorua (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 469,1.

Ví dụ 142: 2-flo-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



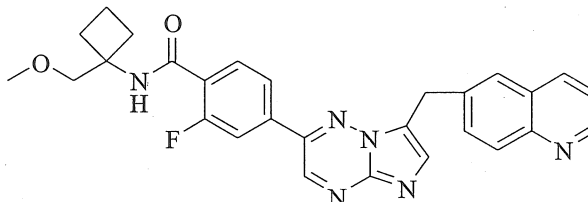
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 483,4.

Ví dụ 143: 2-flo-N-(2-hydroxyetyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



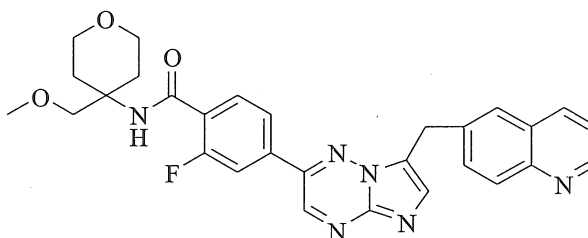
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 443,2.

Ví dụ 144: 2-flo-N-[1-(metoxymetyl)xyclobutyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



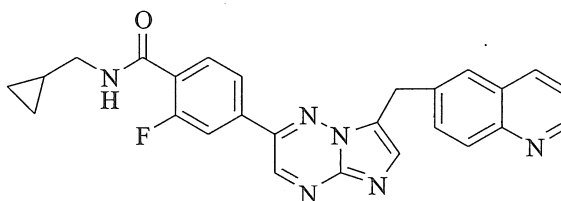
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 497,2.

Ví dụ 145: 2-flo-N-[4-(metoxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



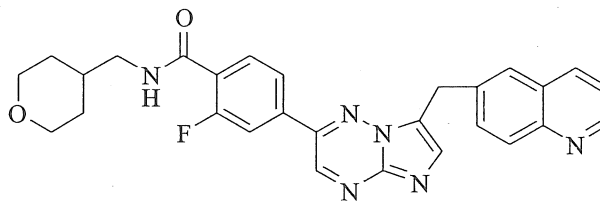
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 527,4.

Ví dụ 146: N-(xyclopropylmetyl)-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



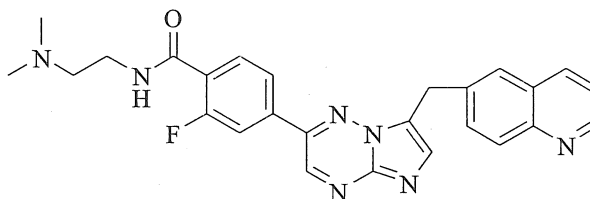
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 453,2.

Ví dụ 147: 2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)benzamidit



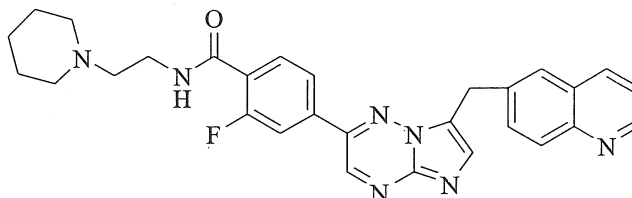
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 497,4.

Ví dụ 148: N-[2-(dimethylamino)etyl]-2-flo-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



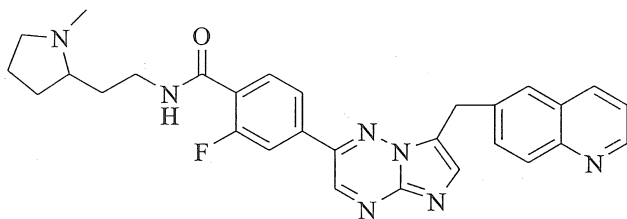
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 470,4.

Ví dụ 149: 2-flo-N-(2-piperidin-1-yletyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



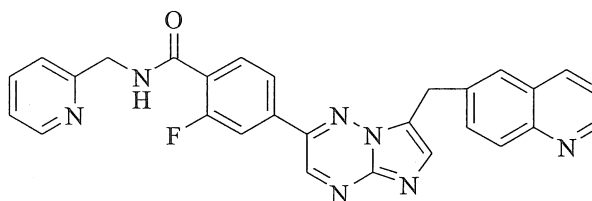
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 510,2.

Ví dụ 150: 2-flo-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)etyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



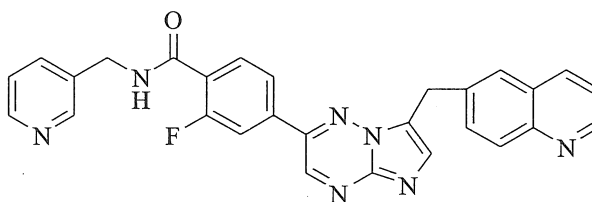
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 510,4.

Ví dụ 151: 2-flo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



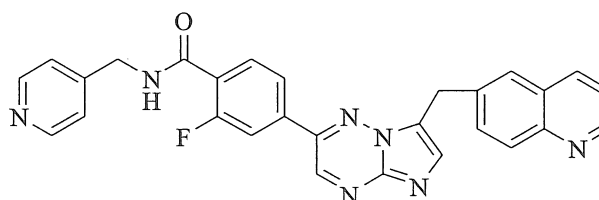
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

Ví dụ 152: 2-flo-N-(pyridin-3-ylmetyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



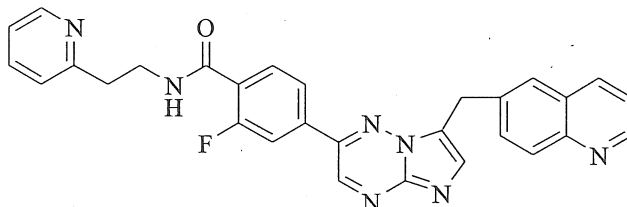
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

Ví dụ 153: 2-flo-N-(pyridin-4-ylmetyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



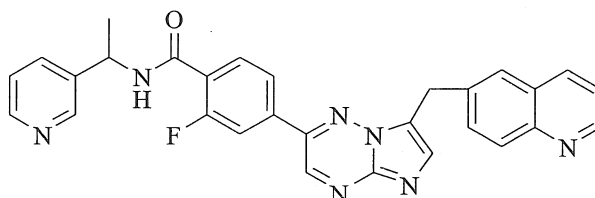
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 490,4.

Ví dụ 154: 2-fluoro-N-(2-pyridin-2-yletyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



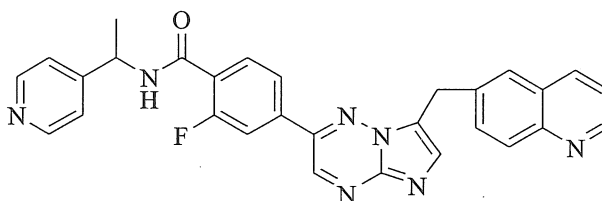
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 504,1.

Ví dụ 155: 2-fluoro-N-(1-pyridin-3-yletyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



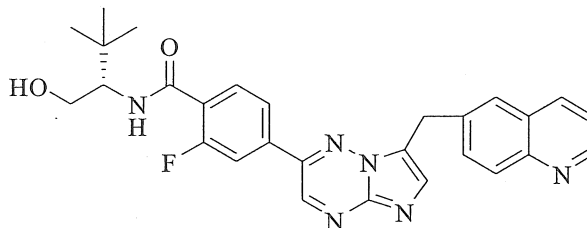
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 504,3.

Ví dụ 156: 2-fluoro-N-(1-pyridin-4-yletyl)-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



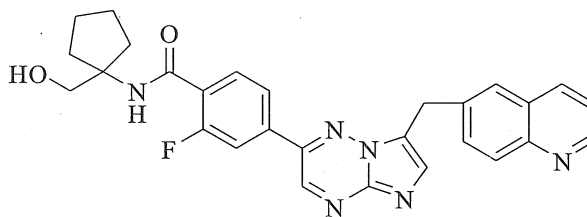
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 504,3.

Ví dụ 157: 2-flo-N-[(1S)-1-(hydroxymetyl)-2,2-dimetylpropyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



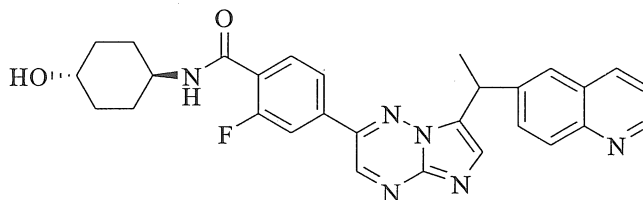
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 499,3.

Ví dụ 158: 2-flo-N-[1-(hydroxymetyl)xyclopentyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 497,2.

Ví dụ 159: 2-flo-N-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid



Bước 1. 6-1-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]etylquinolin

Hỗn hợp chứa 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (100,0mg, 0,3716mmol, điều chế như ví dụ được mô tả 7, bước 1-5) và 2-clo-3-quinolin-6-ylbutanal (0,10g, 0,44mmol, được điều chế như mô tả trong ví dụ 122, bước 1-4) trong rượu isopropylic (3mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 9 bằng cách bổ sung trietylamin. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ

trong điều kiện áp suất giảm và phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với MeOH trong metylen clorua (0-8%) để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 60%). LCMS: (M+H) = 448/450,0.

Bước 2. 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril

Hỗn hợp chứa 6-1-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]etylquinolin (0,100g, 0,223mmol), kali hexaxyanoferrat(II) trihydrat (30mg, 0,06mmol), natri cacbonat (0,047g, 0,45mmol) và paladi axetat (2mg, 0,01mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (1,2mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. LCMS chỉ rằng phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với MeOH trong metylen clorua (0-10%) để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 60%). LCMS: (M+H) = 395,0.

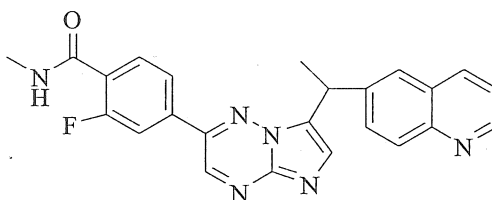
Bước 3. Axit 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic

2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzonitril (50,0mg, 0,127mmol) trong axit hydrocloric đặc (0,6mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Dung môi được loại (trọng lượng/toluen) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 414,0.

Bước 4. 2-flo-N-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamit

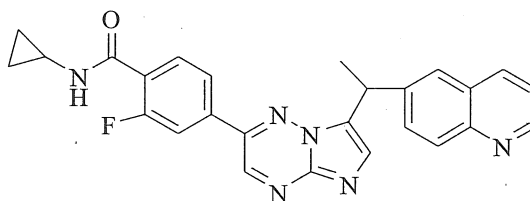
N,N-diisopropyletylamin (6,4 µL, 0,037mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 2-flo-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic (5,1mg, 0,012mmol), trans-4-aminoxyclohexanol hydroclorua (3,7mg, 0,024mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (8,1mg, 0,018mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,6mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 511,0.

Ví dụ 160: 2-flo-N-metyl-4-[7-(1-quinolin-6-yletyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamit



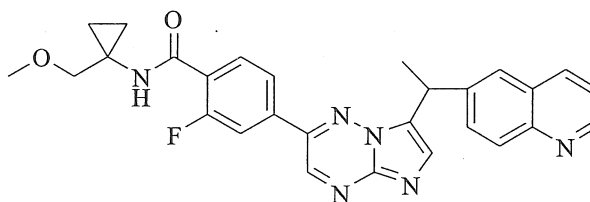
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-ylethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 159. LCMS: (M+H) = 427,1.

Ví dụ 161: N-xyclopropyl-2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-ylethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



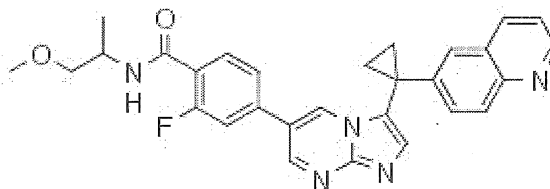
Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-ylethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 159. LCMS: (M+H) = 453,0.

Ví dụ 162: 2-flu-N-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]-4-[7-(1-quinolin-6-ylethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 2-flu-4-[7-(1-quinolin-6-ylethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 159. LCMS: (M+H) = 497,0.

Ví dụ 163: 2-flu-N-(2-metoxi-1-metyletyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flobenzoic axit

Dung dịch chứa natri cacbonat (1,4g, 0,014mol) trong nước (8mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 4-brom-2-flobenzoic (1,0g, 0,0046mol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (1,5g, 6,8mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,3g, 0,2mmol) trong toluen (16mL) và etanol (8mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng ete (3×10mL) để loại bỏ tạp chất. Lọc nước được điều chỉnh bằng HCl 1N đến độ pH = 7,0, và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 234,1.

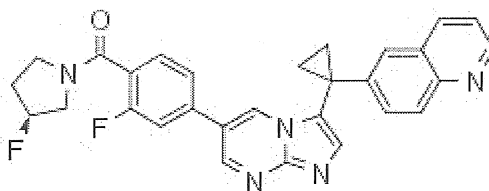
Bước 2. Axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic

Hỗn hợp chứa axit 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flobenzoic (0,20g, 0,86mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,21g, 0,86mol) trong etanol (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 425,0.

Bước 3: 2-flo-N-(2-metoxi-1-metyletyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

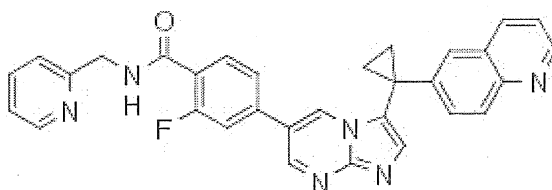
Hỗn hợp chứa axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic (19mg, 0,045mmol), 1-metoxipropan-2-amin (8mg, 0,090mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (40mg, 0,090mmol), và N,N-diisopropyletylamin (31 μ L, 0,18mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 496,1

Ví dụ 164: 6-{1-[6-(3-flo-4-[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]cacbonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin



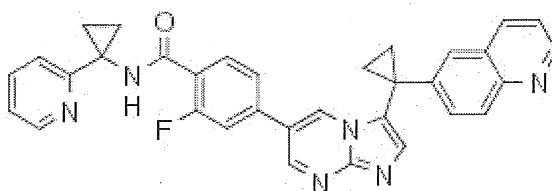
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 496,1.

Ví dụ 165: 2-flo-N-(pyridin-2-ylmetyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



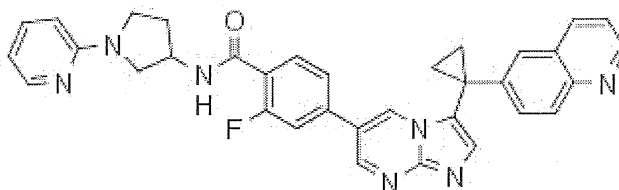
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 515,1.

Ví dụ 166: 2-flo-N-(1-pyridin-2-ylxyclopropyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



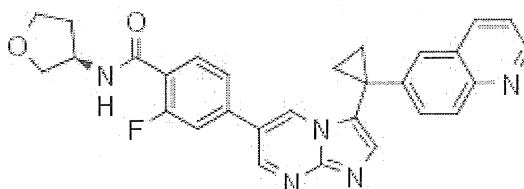
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 541,1.

Ví dụ 167: 2-flo-N-(1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



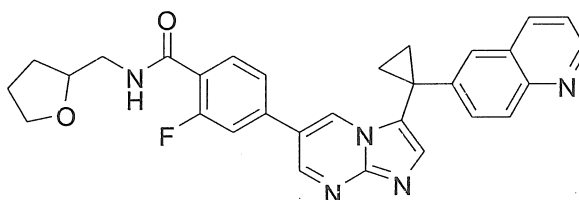
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 570,2.

Ví dụ 168: 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-N-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]benzamidit



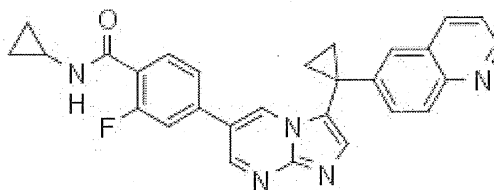
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 494,2.

Ví dụ 169: 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamidit



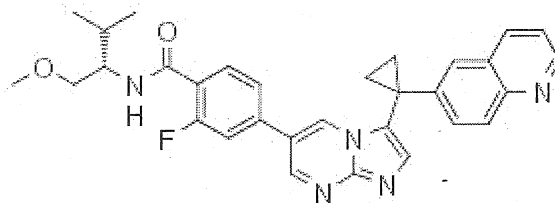
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 508,2.

Ví dụ 170: N-xyclopropyl-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



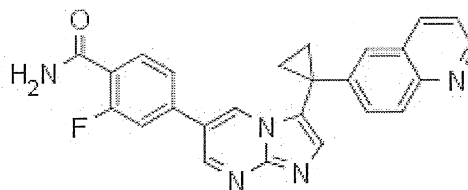
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 464,1.

Ví dụ 171: 2-flo-N-[(1S)-1-(metoxymetyl)-2-metylpropyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



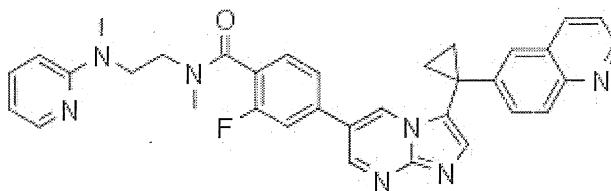
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 524,1.

Ví dụ 172: 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 424,0.

Ví dụ 173: 2-flo-N-metyl-N-2-[metyl(pyridin-2-yl)amino]etyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. N,N'-dimetyl-N-pyridin-2-yletan-1,2-diamin

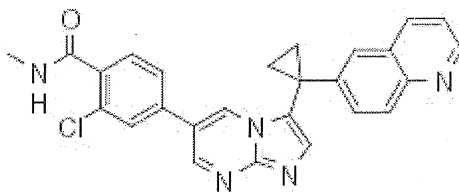
Hỗn hợp chứa 2-flopyridin (0,485g, 5mmol), N,N'-dimetyl-1,2-etandiamin (1,32g, 15mmol) và natri cacbonat (1,59g, 15mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Phần cặn được

bay hơi đồng thời với 1,4-dioxan ($\times 2$), sau đó làm khô để thu được hợp chất mong muốn (810mg, 98%).

Bước 2. 2-flo-N-metyl-N-2-[metyl(pyridin-2-yl)amino]etyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid

Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 572,3.

Ví dụ 174: 2-clo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. metyl 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-clobenzoat

Dung dịch chứa kali cacbonat (0,39g, 2,8mmol) trong nước (3mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa metyl 4-brom-2-clobenzoat (0,49g, 2,0mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,31g, 1,4mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,08g, 0,07mmol) trong toluen (5,3mL) và etanol (3mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 $\times$ 20mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên anhydrous Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được kết tinh từ metanol và ete. Phần kết tủa được thu nhận bằng cách lọc, và rửa bằng ete để thu được hợp chất mong muốn (0,22g, 59%). LCMS: (M+H) = 264,0/266,0.

Bước 2. metyl 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-clobenzoat (0,22g, 0,83mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,20g, 0,83mmol) trong etanol (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 455,1/457,1.

Bước 3. Axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-

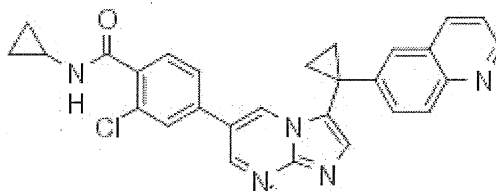
yl]benzoic

Hỗn hợp chứa methyl 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoat (180,4mg, 0,41mmol) và liti hydroxit monohydrat (34mg, 0,82mmol) trong metanol (0,99mL) và nước (0,33mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong khoảng 3 giờ. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 5 bằng cách bổ sung HCl 4N trong 1,4-dioxan. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được làm khô để thu được hợp chất thô mong muốn có tạp chất là LiCl và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 441,0/443,0.

Bước 4. 2-clo-N-methyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

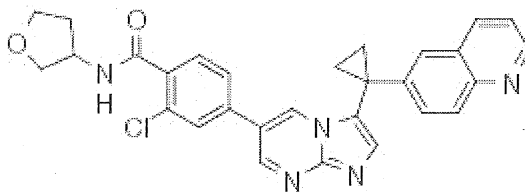
N,N-diisopropyletylamin (14μL, 0,081mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic (0,027mmol), methylamin (2M trong THF, 0,2mL, 0,4mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (14mg, 0,032mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 454,1/456,0.

Ví dụ 175: 2-clo-N-xyclopropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



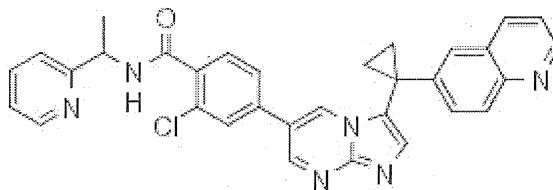
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 480,1/482,0.

Ví dụ 176: 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-yl)benzamidit



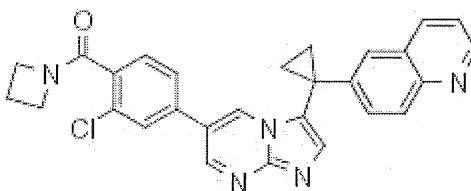
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 510,0/512,1.

Ví dụ 177: 2-clo-N-(1-pyridin-2-yletyl)-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



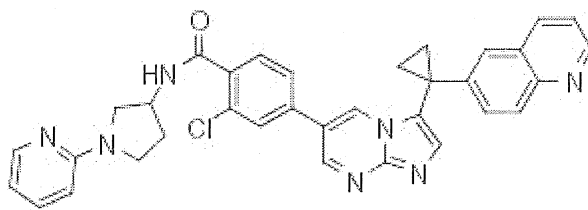
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 545,1/547,1.

Ví dụ 178: 6-(1-{6-[4-(azetidin-1-ylcacbonyl)-3-clophenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin



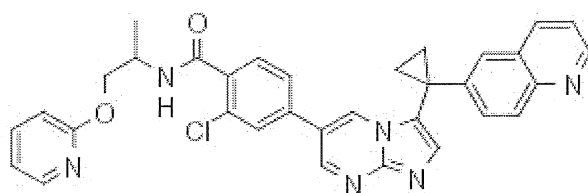
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 480,1/482,0.

Ví dụ 179: 2-clo-N-(1-pyridin-2-ylpyrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-yl)cyclopropyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



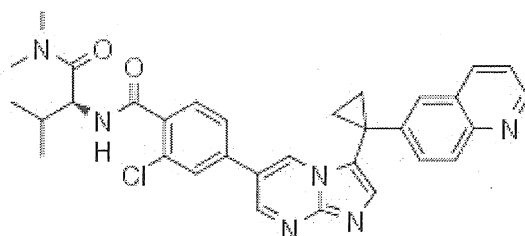
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 586,0/588,1.

Ví dụ 180: 2-clo-N-[1-metyl-2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



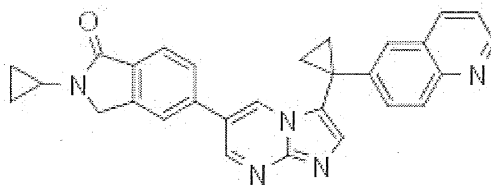
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 575,1/577,1.

Ví dụ 181: 2-clo-N-(1S)-1-[(dimetylaminocacbonyl)-2-metylpropyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Hợp chất này được điều chế từ axit 2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 174. LCMS: (M+H) = 567,1/569,1.

Ví dụ 182: 2-xyclopropyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on



Bước 1. methyl 4-brom-2-(brommethyl)benzoat

Hỗn hợp chứa methyl 4-brom-2-methylbenzoat (0,7g, 0,003mol), N-bromsuccinimit (0,65g, 0,0037mol) và benzoyl peroxit (0,038g, 0,00016mol) trong carbon tetrachlorua (30mL) được hồi lưu trong điều kiện áp suất nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và lọc qua silica gel và rửa giải bằng diclometan sau đó ete dietylic. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 30% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (0,86g, 90%).

Bước 2. 5-brom-2-xyclopropylisoindolin-1-on

Hỗn hợp chứa methyl 4-brom-2-(brommethyl)benzoat (0,13g, 0,42mmol), xyclopropylamin (0,034mL, 0,49mmol) và kali cacbonat (0,090g, 0,65mmol) trong etanol (0,9mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc (3×20mL). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 30% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (0,10g, 94%). LCMS: (M+H) = 252,0/254,0.

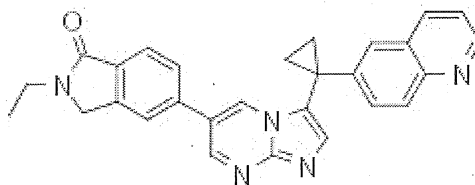
Bước 3. 5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-xyclopropylisoindolin-1-on

Dung dịch chứa kali cacbonat (0,10g, 0,75mmol) trong nước (0,7mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-xyclopropylisoindolin-1-on (0,095g, 0,38mmol), 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,12g, 0,56mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,02g, 0,02mmol) trong toluen (1,4mL) và etanol (0,7mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5mL) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô with anhydrous Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 10% metanol trong diclometan để thu được hợp chất mong muốn (0,046g, 46%). LCMS: (M+H) = 267,1.

Bước 4. 2-xyclopropyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on

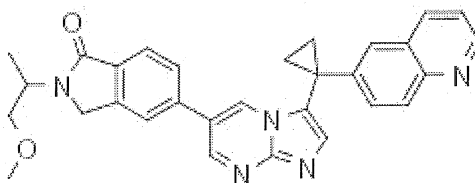
Hỗn hợp chứa 5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-xyclopropylisoindolin-1-on (20mg, 0,075mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (18mg, 0,075mmol) trong rượu isopropylic (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 458,1.

Ví dụ 183: 2-etyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on



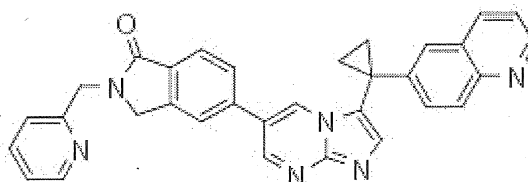
Hợp chất này được điều chế từ methyl 4-brom-2-(brommetyl)benzoat bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 182. LCMS: (M+H) = 446,1.

Ví dụ 184: 2-(2-metoxi-1-metyletyl)-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on



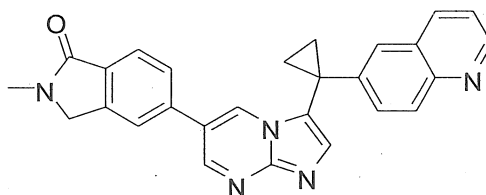
Hợp chất này được điều chế từ methyl 4-brom-2-(brommetyl)benzoat bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 182. LCMS: (M+H) = 490,2.

Ví dụ 185: 2-(pyridin-2-ylmetyl)-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on



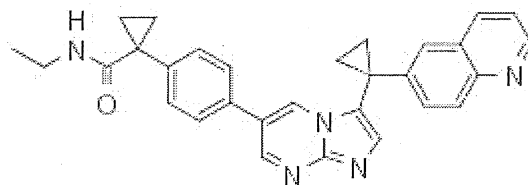
Hợp chất này được điều chế từ methyl 4-brom-2-(brommetyl)benzoat bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 182. LCMS: (M+H) = 509,1.

Ví dụ 186: 2-metyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on



Hợp chất này được điều chế từ methyl 4-brom-2-(brommetyl)benzoat bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 182. LCMS: (M+H) = 432,1.

Ví dụ 187: N-etyl-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxamid



Bước 1. Axit 1-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)phenyl] xyclopropanecarboxylic

Dung dịch chứa natri cacbonat (0,56g, 0,0052mol) trong nước (5,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl 1-(4-bromphenyl)xyclopropanecarboxylat (0,78g, 0,0026mol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,87g, 0,0039mol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,2g, 0,0001mol) trong toluen (10mL) và etanol (5mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút, dùng phản ứng bằng nước (5mL), và rửa bằng ete (3×10mL). Phần kết tủa trong lớp nước được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được hợp chất mong muốn (0,40g, 60%). LCMS: (M+H) = 256,1.

Bước 2. Axit 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxylic

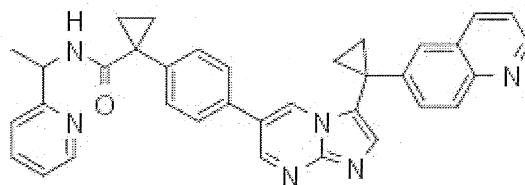
Hỗn hợp chứa axit 1-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)phenyl]xyclopropanecarboxylic (0,22g, 0,86mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,21g, 0,86mmol) trong etanol (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh

chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (0,12g, 31%). LCMS: (M+H) = 447,1.

Bước 3. N-etyl-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxamid

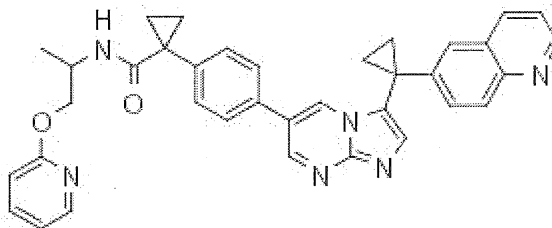
Hỗn hợp chứa axit 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxylic (20mg, 0,045mmol), etylamin (2,4mg, 0,054mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (24mg, 0,054mmol), và N,N-diisopropyletylamin (23 μ L, 0,13mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 474,1.

Ví dụ 188: N-(1-pyridin-2-yletyl)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxamid



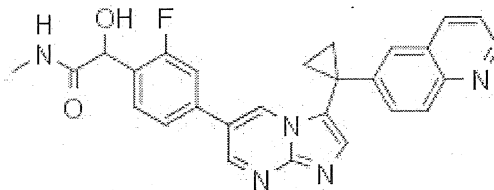
Hợp chất này được điều chế từ axit 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxylic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 187. LCMS: (M+H) = 551,2.

Ví dụ 189: N-[1-metyl-2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxamid



Hợp chất này được điều chế từ axit 1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxylic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 187. LCMS: (M+H) = 581,2.

Ví dụ 190: 2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-2-hydroxy-N-metylaxetamit



Bước 1. 2-(4-brom-2-flophenyl)-2-hydroxy-N-metylaxetamit

N,N-diisopropyletylamin (0,2mL, 0,001mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit (4-brom-2-flophenyl)(hydroxy) axetic (0,1g, 0,4mmol), metylamin (2M trong THF, 0,24mL, 0,48mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (0,21g, 0,00048mol) trong metylen clorua (2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 10% metanol trong diclometan để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 261,9/263,9.

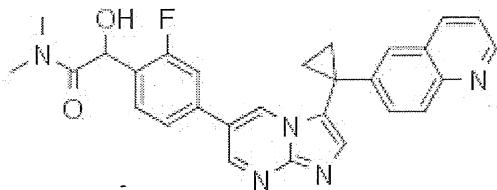
Bước 2. 2-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenyl]-2-hydroxy-N-metylaxetamit

Hỗn hợp chứa 2-(4-brom-2-flophenyl)-2-hydroxy-N-metylaxetamit (0,4mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,11g, 0,48mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,01g, 0,01mmol) và kali cacbonat (0,16g, 1,2mmol) trong toluen (0,6mL) và 1,4-dioxan (0,6mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được lọc qua đệm silica gel, rửa bằng 10% metanol trong diclometan. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 10% metanol trong diclometan để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 277,0.

Bước 3. 2-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl-2-hydroxy-N-metylaxetamit

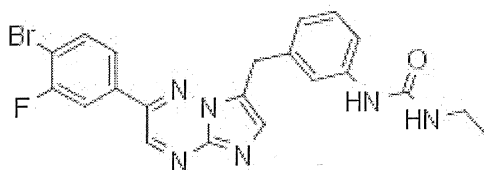
Hỗn hợp chứa 2-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flophenyl]-2-hydroxy-N-metylaxetamit (18mg, 0,066mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (19mg, 0,079mmol) trong etanol (0,4mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 468,1.

Ví dụ 191: 2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-2-hydroxy-N,N-dimetylaxetamit



Hợp chất này được điều chế từ axit (4-brom-2-flophenyl)(hydroxy) axetic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 190. LCMS: (M+H) = 482,1.

Ví dụ 192: N-(3-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylphenyl)-N'-etylurea



Bước 1. tert-butyl [3-(3-oxopropyl)phenyl]carbamat

Tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (0,10g, 0,00011mol) và tri-tert-butylphosphoni tetraflororat (0,064g, 0,00022mol) trong bình được xả đi và nạp đầy lại bằng N₂ (3 lần). Sau đó 1,4-dioxan (7,0mL) được bổ sung sau đó bổ sung liên tục tert-butyl (3-bromphenyl)carbamat (2,00g, 0,00735mol), 2-propen-1-ol (0,854g, 0,0147mol), N-xyclohexyl-N-metyl-xyclohexanamin (1,7g, 0,0088mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm, lọc, và rửa bằng diclometan. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 40% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (0,5g, 30%).

Bước 2. tert-butyl [3-(2-clo-3-oxopropyl)phenyl]carbamat

N-closuxinimit (0,27g, 0,0020mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl [3-(3-oxopropyl)phenyl]carbamat (0,50g, 0,0020mol) và D-prolin (0,05g, 0,0004mol) trong metylen clorua (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 30% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (0,50g, 88%). LCMS: (M+H) = 209,9/211,9.

Bước 3. tert-butyl (3-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylphenyl)carbammat

Hỗn hợp chứa 6-(4-brom-3-flophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (19mg, 0,070mmol) và tert-butyl [3-(2-clo-3-oxopropyl)phenyl]carbammat (20mg, 0,070mmol) trong etanol (0,4mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 498,0/500,0.

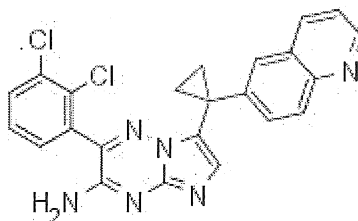
Bước 4. 3-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylanilin

Hỗn hợp chứa tert-butyl (3-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylphenyl)carbammat (10mg, 0,02mmol) trong axit trifloaxetic (0,5mL) và metylen clorua (0,5mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS: (M+H) = 397,9/399,9.

Bước 5. N-(3-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylphenyl)-N'-etylurea

Isoxyanatoetan (1,3 μ L, 0,019mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 3-[2-(4-brom-3-flophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylanilin (5mg, 0,01mmol) và trietylamin (7,0 μ L, 0,050mmol) trong axetonitril (0,5mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, nó được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (2mg, 30%). LCMS: (M+H) = 469,0/470,8.

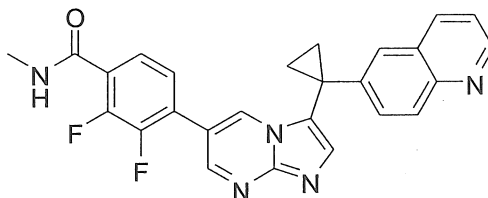
Ví dụ 193: 2-(2,3-diclophenyl)-7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-amin



Hỗn hợp chứa 6-(2,3-diclophenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin (19mg, 0,076mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (22mg, 0,091mmol) trong etanol (0,50mL) được khuấy ở nhiệt độ 105°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương

pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (12mg, 35%). LCMS: (M+H) = 447,3/449,2/451,2.

Ví dụ 194: 2,3-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. 1-[2-clo-1-hydroxy-2-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)etyl]pyrrolidin-2,5-dion

Bổ sung N-closuxinimit (6,26g, 46,9mmol) vào hỗn hợp đã làm nguội (0°C) chứa (1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (9,9g, 47mmol), D-prolin (1,1g, 9,4mmol) trong clofom (200mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (25mL) và chiết bằng EtOAc (3×100mL). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần kết tủa tạo thành được lọc để thu được hợp chất mong muốn. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel bằng EtOAc trong metylen clorua (10%) để thu được clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt có tạp chất là pyrrolidin-2,5-dion (13,0g), và tự động chuyển thành hợp chất mong muốn sau một vài ngày. Toàn bộ lượng hợp chất mong muốn thu được là 16g. LCMS: (M+H) = 345,0/347,0.

Bước 2. 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,3-diflobenzoic axit

Hỗn hợp chứa 4-(dihydroxyboryl)-2,3-diflobenzoic axit (0,47g, 2,3mmol), 5-brompyrimidin-2-amin (0,44g, 2,6mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,1g, 0,1mmol), và kali cacbonat (0,96g, 7,0mmol) trong toluen (4,0mL), etanol (2,0mL) và nước (2,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được rửa bằng ete để loại bỏ tạp chất. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=6 bằng HCl 1N. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước và ete để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 252,9.

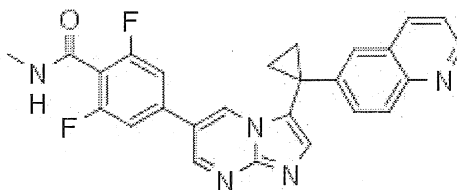
Bước 3. 2,3-diflo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic axit

Hỗn hợp chứa 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,3-diflobenzoic axit (15mg, 0,060mmol) và 1-[2-clo-1-hydroxy-2-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)ethyl]pyrrolidin-2,5-dion (20mg, 0,058mmol) trong etanol (1,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (9mg, 40%). LCMS: (M+H) = 443,0.

Bước 4. 2,3-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

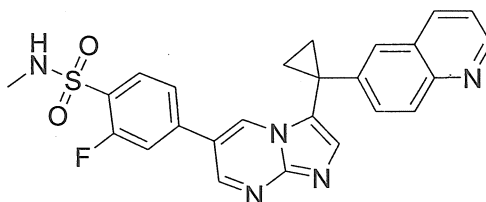
Hỗn hợp chứa axit 2,3-diflo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic (9,0mg, 0,020mmol), metylamin (2M trong THF, 0,02mL, 0,041mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (11mg, 0,024mmol) và N,N-diisopropyletylamin (11μL, 0,061mmol) trong N,N-dimetylformamid (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 456,0.

Ví dụ 195: 6-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Hợp chất này được điều chế từ axit 4-(dihydroxyboryl)-2,6-diflobenzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 194. LCMS: (M+H) = 456,0.

Ví dụ 196: 2-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzensulfonamidit



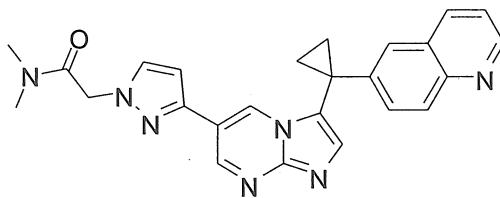
Bước 1. 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flo-N-metylbenzensulfonamidit

Hợp chất 4-brom-2-flobenzensulfonyl clorua (100mg, 0,36mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa metylamin (2M trong THF, 0,275mL, 0,55mmol) và trietylamin (0,10mL, 0,73mmol) trong metylen clorua (2,0mL). Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (1,0mL) và cô cô để thu được chất trung gian thô trong nước. Hỗn hợp chứa chất trung gian trong nước, 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (81mg, 0,36mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (20mg, 0,02mmol), kali cacbonat (150mg, 1,1mmol) trong toluen (2,0mL) và etanol (1,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, ete được bổ sung vào hỗn hợp này và chất rắn được lọc, rửa bằng nước và ete để thu được hợp chất mong muốn (0,086g, 83%). LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 282,9$.

Bước 2. 2-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzensulfonamit

Hỗn hợp chứa 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flo-N-metylbenzensulfonamit (20mg, 0,07mmol) và 1-[2-clo-1-hydroxy-2-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)etyl]pyrrolidin-2,5-dion (24mg, 0,07mmol) trong etanol (0,4mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C . Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: $(\text{M}+\text{H}) = 474,0$.

Ví dụ 197: N,N-dimetyl-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}axetamit



Bước 1. tert-butyl [3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat

Vào dung dịch chứa 1H-pyrazol-5-ylboronic axit (0,2g, 2mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL) được bổ sung 1,1-dimetyletyl bromaxetat (0,38g, 2mmol) và kali cacbonat (0,74g, 0,0054mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung 5-brompyrimidin-2-amin (0,40g, 2,3mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,1g, 0,09mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng

được chiết bằng EtOAc (3×30mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên anhydrous Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 276,0.

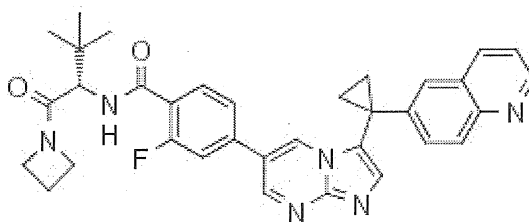
Bước 2. tert-butyl 3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-ylaxetat

Hỗn hợp chứa tert-butyl [3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (16mg, 0,058mmol) và 1-[2-clo-1-hydroxy-2-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)etyl]pyrrolidin-2,5-dion (20mg, 0,058mmol) trong etanol (0,3mL) được khuấy qua đêm ở 105°C. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (10mg, 37%). LCMS: (M+H) = 467,0.

Bước 3. N,N-dimetyl-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}axetamit

Hỗn hợp chứa tert-butyl 3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-ylaxetat (10mg, 0,02mmol) trong axit trifloaxetic (0,5mL) và metylen clorua (0,5mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn [LCMS: (M+H) = 411,0] được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,5mL), và xử lý bằng dimetylamin (2M trong THF, 0,016mL, 0,032mmol), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (11mg, 0,026mmol), và N,N-diisopropyletylamin (11 µL, 0,064mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 438,1.

Ví dụ 198: N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid



Bước 1. tert-butyl (2S)-2-(2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoat

Hợp chất này được điều chế từ axit 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 163. LCMS: (M+H) = 594,2.

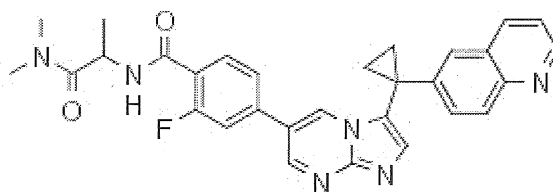
Bước 2. (2S)-2-(2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoic axit

Hỗn hợp chứa tert-butyl (2S)-2-(2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoat (60mg, 0,1mmol) trong 2,0ml HCl 4N trong 1,4-dioxan được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối HCl. LCMS: (M+H) = 538,1.

Bước 3. N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

N,N-diisopropyletylamin (14 μ L, 0,084mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit (2S)-2-(2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)-3,3-dimetylbutanoic (15mg, 0,028mmol), azetidin hydroclorua (3,9 mg 0,042mmol), và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (18mg, 0,042mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 577,2.

Ví dụ 199: N-[2-(dimetylamin)-1-metyl-2-oxoetyl]-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



Bước 1. metyl 2-[(4-brom-2-flobenzoyl)amino]propanoat

N,N-diisopropyletylamin (2,0mL, 0,011mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa metyl 2-aminopropanoat hydroclorua (0,64g, 0,0046mol), 4-brom-2-flobenzoic axit (1,0g, 0,0046mol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylaminophosphoni hexaflophosphat (2,12g, 0,00479mol) trong N,N-dimetylformamit (10,0mL, 0,129mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, dừng phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat

bão hòa (25mL) và chiết bằng EtOAc (3×40mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên anhydrous Na₂SO₄, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với 60% EtOAc trong hexan để thu được hợp chất mong muốn (1,33g, 96%). LCMS: (M+H) = 303,9/305,9.

Bước 2. 2-{[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flobenzoyl]amino}propanoic axit

Dung dịch chứa kali cacbonat (0,35g, 2,5mmol) trong nước (2mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa metyl 2-[(4-brom-2-flobenzoyl)amino]propanoat (0,5g, 1,6mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (0,28g, 1,3mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,07g, 0,06mmol) trong toluen (4mL) và etanol (2mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ete (3×10mL) để loại bỏ tạp chất. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng dung dịch HCl và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn (0,40g, 100%). LCMS: (M+H) = 305,0.

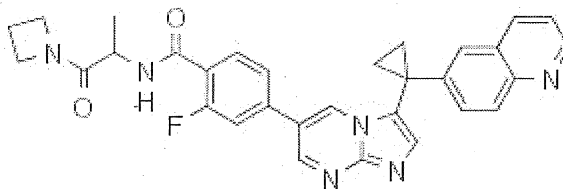
Bước 3. Axit 2-(2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)propanoic

Hỗn hợp chứa axit 2-[4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-flobenzoyl]aminopropanoic (0,20g, 0,66mmol) và clo(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)axetaldehyt (0,19g, 0,79mmol) trong etanol (4,0mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất thô. LCMS: (M+H) = 496,1.

Bước 4. Axit N-[2-(dimethylamino)-1-metyl-2-oxoetyl]-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit

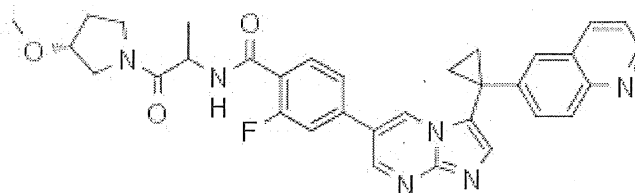
N,N-diisopropyletylamin (31 µL, 0,18mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-(2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)propanoic (29,7mg, 0,06mmol), dimethylamin (4,0mg, 0,09mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (40mg, 0,09mmol) trong N,N-dimetylformamid (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (độ pH=10) để thu được hợp chất mong muốn. LCMS: (M+H) = 523,1.

Ví dụ 200: N-(2-azetidin-1-yl-1-metyl-2-oxoetyl)-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



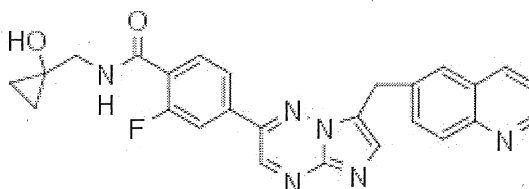
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-(2-flu-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)propanoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 199. LCMS: (M+H) = 535,1.

Ví dụ 201: 2-flu-N-2-[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]-1-metyl-2-oxoetyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamidit



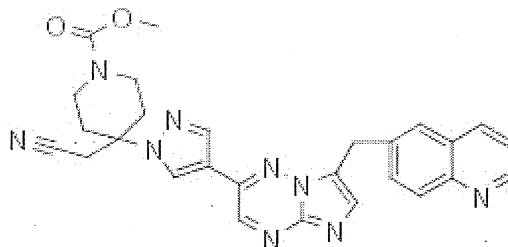
Hợp chất này được điều chế từ axit 2-(2-flu-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoylamino)propanoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 199. LCMS: (M+H) = 579,2.

Ví dụ 202: 2-flu-N-[(1-hydroxycyclopropyl)metyl]-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ axit 4-[7-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzoic bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 123. LCMS: (M+H) = 469,1.

Ví dụ 203: Metyl 4-(xyanometyl)-4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat



Bước 1. tert-butyl 4-(xyanometylen)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa diethyl xyanometylphosphonat (4,47mL, 0,0276mol) trong THF (33,6mL) vào dung dịch chứa 1,0 M of kali tert-butoxit trong THF (26,3mL) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng, sau đó làm nguội trở lại đến nhiệt độ 0°C. Vào hỗn hợp phản ứng, sau đó bổ sung dung dịch chứa tert-butyl 4-oxo-1-piperidincarboxylat (5,0g, 0,025mol) trong THF (6,72mL). Phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau khi dừng phản ứng bằng nước, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô, và cô. Hỗn hợp thô được tinh chế trên silica gel và rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-60%) để thu được hợp chất mong muốn (5,4g, 96,81%). LCMS: (M+Na) = 244,9, (M-56+H) bằng 167,0.

Bước 2. tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat

Hợp chất 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (68 μ L, 0,46mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 6-[2-(1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]metylquinolin (50,0mg, 0,153mmol) và tert-butyl 4-(xyanometylen)piperidin-1-carboxylat (0,068g, 0,30mmol) trong axetonitril (1mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silica gel với EtOAc trong CH₂Cl₂ (0-70%) để thu được hợp chất mong muốn (30mg, 35,7%). LCMS: (M+H) = 550,5.

Bước 3. (4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-4-yl)axetonitril

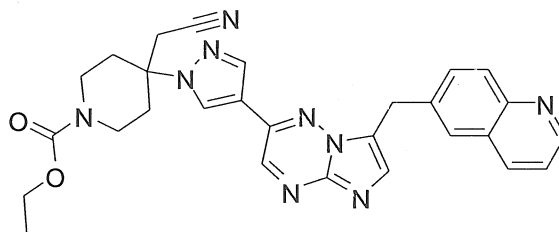
Axit trifloaxetic (0,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat (0,015g, 0,000027mol) trong metylen clorua (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Các hợp chất dễ bay hơi được loại

bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS: (M+H) = 450,5.

Bước 4. Metyl 4-(xyanometyl)-4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat

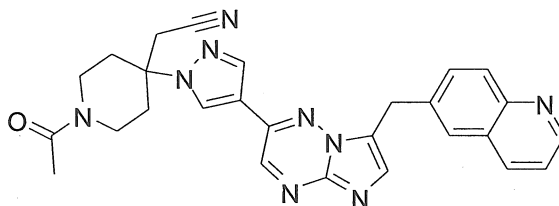
Metyl clofomat (2,6 μ L, 0,033mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-4-yl)axetonitril (5,0mg, 0,011mmol) và trietylamin (6,2 μ L, 0,044mmol) trong metylen clorua (0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo (pH = 2) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng muối TFA. LCMS: (M+H) = 508,5.

Ví dụ 204: Etyl 4-(xyanometyl)-4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ (4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-4-yl)axetonitril bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 203, bước 4. LCMS: (M+H) = 522,4.

Ví dụ 205: (1-axetyl-4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-4-yl)axetonitril



Hợp chất này (muối TFA) được điều chế từ (4-{4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-4-yl)axetonitril bằng quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 203, bước 4. LCMS: (M+H) = 492,4.

Ví dụ A

Các thử nghiệm enzym kinaza c-Met *in vitro*

Khả năng ức chế hoạt tính c-Met kinaza của các hợp chất theo sáng chế được sàng lọc *in vitro*. Các trị số IC_{50} của các hợp chất để ức chế c-Met kinaza được xác định bằng phương pháp như được mô tả trong tài liệu Wang, X. et al, Mol. Cancer Ther. 2003, 2(11):1085-1092; Calic, M. et al., Croatica Chemical ACTA. 2005, 78(3):367-374. Cụ thể, protein dung hợp vùng xúc tác c-Met histidin tận cùng (Invitrogen, # PV3143) được sử dụng cho thử nghiệm này. Trị số IC_{50} được định lượng dựa trên mức độ phosphoryl hóa của poly Glu-Tyr (Sigma-Aldrich, # P0275) được bao (0,01mg/giếng) trên các vi đĩa 96 giếng (R&D systems, # DY990). Phản ứng được thực hiện trong dung dịch 50 μ L chứa 50mm HEPES (độ pH=7,5), 10mm $MnCl_2$, 10mm $MgCl_2$, 0,5mm DTT, Na_3VO_4 100 μ M, 5 μ M ATP (Cell Signaling Technology, # 9804) và các nồng độ pha loãng khác nhau của các hợp chất cụ thể. Phản ứng kéo dài trong 25 phút ở nhiệt độ 30°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, các thành phần chứa trong các đĩa được loại bỏ. Sau đó các đĩa được rửa bằng TBS-T (250 μ L/giếng, 5x), sau đó phủ lên bằng TBS-T chứa 1% BSA trong 2 giờ. Các thành phần chứa trong các đĩa được loại bỏ, sau đó 100 μ L (mỗi giếng) kháng thể kháng-phospho-tyrosin đánh dấu peroxidaza (Sigma, # A5964) pha loãng (1:60.000) trong BSA chứa 1% TBS-T được bổ sung vào và ủ trong 1 giờ. Các đĩa được rửa bằng TBS-T (250 μ L/giếng, 5x), sau đó nhuộm màu bằng cách sử dụng 100 μ L (tỷ lệ hỗn hợp bằng 1:1) chứa H_2O_2 và tetramethylbenzidin (R&D Systems, # DY999). Phản ứng được dừng lại trong vài phút bằng 100 μ L H_2SO_4 2N. Mật độ quang được đo ngay lập tức bằng máy đọc vi đĩa ở bước sóng 450nm và hiệu chỉnh ở bước sóng 540nm. Các trị số IC_{50} được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism. Khoảng tuyến tính (tức là, khoảng thời gian trong đó tỷ lệ phần lại tương đương với tốc độ ban đầu) được xác định đối với kinaza và xác định trị số IC_{50} trong khoảng này.

Wang, X., et al. Potent and selective inhibitors of the Met [hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) receptor] tyrosine kinase block HGF/SF-induced tumor cell growth and invasion. Mol. Cancer Ther. 2003, 2(11):1085-1092.

Calic, M., et al. Flavonoids as inhibitors of Lck and Fyn kinases. Croatica Chemica ACTA. 2005, 78(3):367-374.

Nồng độ IC_{50} của một số hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong bảng sau.

Ví dụ	h-Met IC ₅₀ (nM)
1	<500
2	<500
3	<500
4	<500
5	<500
6	<500
7	<500
8	<500
9	<500
10	<500
11	<500
12	<500
13	<500
14	<500
15	<500
16	<3000
17	<500
18	<500
19	<500
20	<500
21	<500
22	<500
23	<500
24	<500
25	<500
26	<500
27	<500
28	<500
29	<500
30	<500
31	<500
32	<500
33	<500
34	<500
35	<500
36	<500
37	<500
38	<500
39	<500
40	<500
41	<500
42	<500
43	<500
44	<500
45	<500
46	<500
47	<500
48	<500
49	<500
50	<500

51	<500
52	<500
53	<500
54	<500
55	<500
56	<500
57	<500
58	<500
59	<500
60	<500
61	<500
62	<500
63	<500
64	<500
65	<500
66	<500
67	<500
68	<500
69	<500
70	<500
71	<500
72	<500
73	<500
74	<500
75	<500
76	<500
77	<500
78	<500
79	<500
80	<500
81	<2000
82	<500
83	<500
84	<500
85	<500
86	<500
87	<500
88	<500
89	<3000
90	<500
91	<500
92	<500
93	<500
94	<500
95	<500
96	<500
97	<500
98	<500
99	<500
100	<500
101	<500
102	<500

103	<500
104	<500
105	<500
106	<500
107	<500
108	<500
109	<500
110	<500
111	<500
112	<500
113	<500
114	<500
115	<500
116	<500
117	<500
118	<500
119	<500
120	<500
121	<500
122	<500
123	<500
124	<500
125	<500
126	<500
127	<500
128	<500
129	<500
130	<500
131	<500
132	<500
133	<500
134	<500
135	<500
136	<500
137	<500
138	<500
139	<500
140	<500
141	<500
142	<500
143	<500
144	<500
145	<500
146	<500
147	<500
148	<500
149	<500
150	<500
151	<500
152	<500
153	<500
154	<500

155	<500
156	<500
157	<500
158	<500
159	<500
160	<500
161	<500
162	<500
163	<500
164	<500
165	<500
166	<500
167	<500
168	<500
169	<500
170	<500
171	<500
172	<500
173	<500
174	<500
175	<500
176	<500
177	<500
178	<500
179	<500
180	<500
181	<500
182	<500
183	<500
184	<500
185	<500
186	<500
187	<500
188	<500
189	<500
190	<500
191	<500
192	<500
193	<500
194	<500
195	<500
196	<500
197	<500
198	<500
199	<500
200	<500
201	<500
202	<500
203	<500
204	<500
205	<500

Ví dụ B

Thử nghiệm tăng sinh/sống sót tế bào

Các dòng tế bào biểu hiện bệnh ung thư ở người khác nhau (dạ dày SNU-1 và SUN-5, phổi A549 và NCI-H441, u nguyên bào đệm U-87, trực tràng HT-29, thận 786-O, tuyến tụy PC-3) do American Type Culture Collection cung cấp được bảo quản theo cách thông thường trong môi trường nuôi cấy và các điều kiện khuyến cáo bởi ATCC. Mật độ tế bào tối ưu trong thử nghiệm tăng sinh/sống sót tế bào có thể được xác định trước đối với các dòng tế bào riêng. Các hợp chất được sàng lọc theo khả năng của chúng ức chế sự tăng sinh/sống sót tế bào, và các trị số IC_{50} được xác định. Dưới đây là các quy trình mẫu đối với thử nghiệm tăng sinh/sống sót tế bào SNU-5 và SNU-1. Các tế bào SNU-5 và SNU-1 được cấy vào trong các đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng với nồng độ 4000 tế bào/giếng và 2000 tế bào/giếng lần lượt trong môi trường thích hợp chứa 2% FBS và bổ sung thêm các nồng độ pha loãng theo dãy của các hợp chất cụ thể trong thể tích cuối cùng là 100 μ L/giếng. Sau khi ủ 72 giờ, 24 μ L chất phản ứng CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega, # G3581) được bổ sung vào mỗi giếng (nồng độ cuối = 333 μ g/mL), và các đĩa được ủ thêm trong 2 giờ trong thiết bị ủ 37°C. Mật độ quang được đo trong khoảng tuyến tính bằng máy đọc vi đĩa ở bước sóng 490nm và hiệu chỉnh ở bước sóng 650nm. Các trị số IC_{50} được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism. Đối với thử nghiệm tăng sinh sử dụng tế bào A549, NCI-H441, U-87, HT-29, 786-O và PC-3, đầu tiên các tế bào này được để đói trong 48 giờ trong điều kiện ít huyết thanh (FBS 0,1-0,5% trong môi trường nuôi cấy thích hợp), sau đó được xử lý với các nồng độ khác nhau của các hợp chất trong 2 giờ. Sau khi các tế bào được xử lý với HGF (50 ng/mL) (R&D, # 294-HGN) trong 24 giờ, chất phản ứng CellTiter 96® AQueous One Solution được bổ sung vào và các đĩa được ủ trong 2 giờ. Các kết quả được ghi lại bằng thiết bị đọc đĩa. Các hợp chất có trị số IC_{50} bằng hoặc nhỏ hơn 10 μ M được xem là có hoạt tính.

Ví dụ C

Thử nghiệm phosphoryl hóa c-Met dựa trên tế bào

Hiệu quả ức chế của hợp chất lên sự phosphoryl hóa c-Met ở các dòng tế bào liên quan (dạ dày SNU-5, A549 và phổi NCI-H441, u nguyên bào đệm U-87, trực tràng HT-29, thận 786-O kidney và dòng tế bào ung thư tuyến tụy PC-3 và dòng tế bào HUVEC) có thể được ước lượng bằng cách sử dụng phân tích thẩm tách miễn dịch và thử nghiệm

phosphoryl hóa c-Met dựa trên ELISA. Các tế bào được tăng trưởng trong môi trường nuôi cấy thích hợp và xử lý với các nồng độ khác nhau của các hợp chất cụ thể. Đối với tế bào SNU-5, HT-29, 786-0, các tế bào này được tăng trưởng trong môi trường thích hợp được bổ sung 0,2% hoặc 2% FBS và xử lý với các hợp chất trong 3-4 giờ. Toàn bộ dịch chiết protein tế bào được điều chế bằng cách sử dụng chất phản ứng và quy trình (# FNN0011) có được từ Biosource International với các điều chỉnh nhẹ. Cụ thể, các dịch chiết protein được điều chế bằng cách ủ trong các đệm ly giải với chất ức chế proteaza và phosphatase [50mM HEPES (độ pH=7,5), NaCl 100mM, MgCl₂ 1,5mM, Glyxerol 10%, Triton X-100 1%, natri orthovanadat 1mM, 1mM natri florua, aprotinin (2 µg/mL), leupeptin (2 µg/mL), pepstatin A (2 µg/mL), và phenylmetylsulfonyl florua (1mM)] ở nhiệt độ 4°C. Các dịch chiết protein được làm sạch các mảnh vụn tế bào bằng cách ly tâm ở 14,000 x g trong 20 phút. Đối với tế bào A549, H441, U-87 và PC-3, các tế bào là huyết thanh (FBS 0,2%) bị bỏ đói trong ít nhất 24 giờ, sau đó được tiền xử lý với các nồng độ khác nhau của các hợp chất trong 1 giờ. Toàn bộ các dịch chiết tế bào được điều chế sau khi các tế bào được xử lý với HGF (50ng/mL) trong 10 phút.

Phân tích thẩm tách miễn dịch

Kháng thể liên quan có bán trên thị trường: các kháng thể đa dòng của thỏ bao gồm c-Met kháng người (Santa Cruz Biotechnology, # sc-161) và kháng-c-Met-phosphoryl hóa (Biosource International, pY1230/4/5 và pY1003). Để thẩm tách miễn dịch, 10-20µg dịch chiết protein từ các điều kiện xử lý cụ thể được phân tích bằng cách điện di trên gel SDS-PAGE 10%, và điện thẩm đẩm màng nitrocellulose (hoặc PVDF). Màng này được phong bế trong dung dịch PBS chứa 3% sữa và 0,1% Tween-20 trong 1 giờ, sau đó ủ với kháng thể kháng-c-Met sơ cấp trong dung dịch phủ trong 1 giờ. Sau 3 lần rửa, màng này được ủ với kháng thể thứ cấp được liên hợp với peroxidase của cây cải ngựa thích hợp trong 1 giờ. Sau lần rửa cuối cùng, vết thẩm tách được ủ với chất phản ứng phát hiện phát quang hóa học trong 5 phút và bộc lộ trên phim tia X. Các ảnh được chụp, định lượng và hiệu chỉnh với toàn bộ c-Met, và các trị số IC₅₀ được tính toán. Các hợp chất có trị số IC₅₀ bằng hoặc nhỏ hơn 10µM được coi là có hoạt tính.

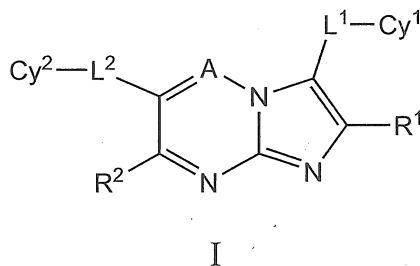
ELISA

Dịch chiết protein tế bào được phân tích bằng cách sử dụng kit ELISA phospho-c-Met người theo hướng dẫn của nhà sản xuất R&D Systems, #DYC2480). Các lượng tối ưu của dịch chiết protein được xác định trước đối với mỗi dòng tế bào cụ thể. Cụ thể, đối với thử nghiệm này, các lượng thích hợp của dịch chiết protein được bắt giữ bởi kháng thể c-Met kháng người bắt giữ trong 2 giờ trong vi đĩa 96 giếng. Sau khi rửa sạch, kháng thể phát hiện (kháng thể kháng-phospho-tyrosin liên hợp HRP) được bổ sung và ủ trong 2 giờ. Sau khi rửa tiếp, 100 μ L dung dịch cơ chất (tỷ lệ hỗn hợp bằng 1:1 của H₂O₂ và tetramethylbenzidin) được bổ sung vào mỗi giếng và phản ứng được dừng lại bằng H₂SO₄ 2N trong khoảng thời gian thích hợp trong quá trình tăng màu. Mật độ quang được đo trong khoảng tuyến tính bằng máy đọc vi đĩa ở bước sóng 450nm và hiệu chỉnh ở bước sóng 540nm. Các trị số IC₅₀ được tính toán bằng phần mềm GraphPad Prism. Các hợp chất có trị số IC₅₀ bằng hoặc nhỏ hơn 10 μ M được coi là có hoạt tính.

Các cải biến khác nhau theo sáng chế, ngoài các cải biến theo sáng chế, sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả nêu trên. Các cải biến này cũng nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả các patent, đơn patent, và công bố, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là CR³;

Cy¹ là heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z;

Cy² là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W'-X'-Y'-Z';

L¹ là (CR⁴R⁵)_m, (CR⁴R⁵)_p-(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(arylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_p-(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q, (CR⁴R⁵)_pS(O)₂(CR⁴R⁵)_q, hoặc (CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_q, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy³, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d;

L² là (CR⁷R⁸)_r, (CR⁷R⁸)_s-(xycloalkylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(arylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heteroxycloalkylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_s-(heteroarylen)-(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sOC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sNR⁹C(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)(CR⁷R⁸)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)NR⁹(CR⁸R⁹)_t, (CR⁷R⁸)_sS(O)₂(CR⁷R⁸)_t, hoặc

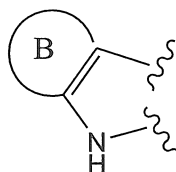
$(\text{CR}^7\text{R}^8)_s\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy^4 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{fl}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{el}})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{el}}\text{R}^{\text{fl}}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{el}}\text{OR}^{\text{fl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

R^1 là H hoặc $-\text{W}''-\text{X}''-\text{Y}''-\text{Z}''$;

R^2 là H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{A} , SR^{A} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, hoặc $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$;

R^3 là H, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{A} , SR^{A} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$; trong đó said xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ Cy^5 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{al} , SR^{al} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{g}})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{fl}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{el}})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{el}}\text{R}^{\text{fl}}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{el}}\text{OR}^{\text{fl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, $\text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{bl}}$, và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{dl}}$;

hoặc R^2 và $-\text{L}^2-\text{Cy}^2$ được liên kết với nhau để tạo thành nhóm có công thức:



trong đó vòng B là vòng aryl dung hợp hoặc vòng heteroaryl dung hợp, mỗi vòng này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, alkoxyalkyl, xyanoalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

hoặc R^4 và R^5 cùng với nguyên tử C gắn kết với chúng tạo thành vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, alkoxyalkyl, xyanoalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

R^6 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nguyên tử C gắn kết với chúng tạo thành vòng xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, CN, và NO_2 ;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl;

W, W', và W'' độc lập vắng mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$ và NR^hCONR^i , trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, và C_{2-6} alkynylen này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

X, X', và X'' độc lập vắng mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-8} alkoxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{2-8} alkoxyalkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, $C(O)OR^j$, $C(O)NR^hR^i$, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

Y, Y', và Y'' độc lập vắng mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, O, S, NR^h , CO, COO, $CONR^h$, SO, SO_2 , $SONR^h$, và

NR^hCONR^i , trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, và C_{2-6} alkynylen này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

Z, Z', và Z'' độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{P(R}^{f2}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{e2}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{e2}\text{R}^{f2}$, $\text{P(O)OR}^{e2}\text{OR}^{f2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a2} , SR^{a2} , C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{P(R}^{f2}\text{)}_2$, $\text{P(OR}^{e2}\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^{e2}\text{R}^{f2}$, $\text{P(O)OR}^{e2}\text{OR}^{f2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$;

trong đó hai nhóm -W-X-Y-Z liên kề, cùng với các nguyên tử gắn kết với chúng, tùy ý tạo thành vòng xycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , C(O)R^{b3} , $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, C(O)OR^{a3} , OC(O)R^{b3} , $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, S(O)R^{b3} , $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

trong đó hai nhóm -W'-X'-Y'-Z' liên kề, cùng với các nguyên tử gắn kết với chúng, tùy ý tạo thành vòng xycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl dung hợp 4-20 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , C(O)R^{b3} , $\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, C(O)OR^{a3} , OC(O)R^{b3} , $\text{OC(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(O)OR}^{a3}$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=NR}^g\text{)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, S(O)R^{b3} , $\text{S(O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S(O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

Cy^3 , Cy^4 , và Cy^5 độc lập được chọn từ aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, or 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^g)NR^{c4}R^{d4}$, $P(R^{f4})_2$, $P(OR^{f4})_2$, $P(O)R^{e4}R^{f4}$, $P(O)OR^{e4}OR^{f4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^A là H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^B là H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^C và R^D độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{2-4} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

hoặc R^C và R^D cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, và C_{1-4} alkyl;

R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , và R^{a4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^b , R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} , và R^{b4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl,

heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylxycloalkyl, arylheteroxycloalkyl, arylheteroaryl, biaryl, heteroarylxycloalkyl, heteroarylheteroxycloalkyl, heteroaryllaryl,

và biheteroaryl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylxycloalkyl, arylheteroxycloalkyl, arylheteroaryl, biaryl, heteroarylxycloalkyl, heteroarylheteroxycloalkyl, heteroarylaryl, và biheteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hydroxyalkyl, xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alkoxyalkyl, và alkoxyalkoxy;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, hydroxyalkyl, xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, $C(O)OR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $S(O)_2R^{b3}$, alkoxyalkyl, và alkoxyalkoxy;

R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^{c4} và R^{d4} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N gắn kết với chúng tạo thành vòng heteroxycloalkyl hoặc nhóm heteroaryl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} haloalkoxy;

R^e , R^{e1} , R^{e2} , và R^{e4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, (C_{1-6} alkoxy)- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, và heteroxycloalkylalkyl;

R^f , R^{f1} , R^{f2} , và R^{f4} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

R^g là H, CN, và NO_2 ;

R^h và R^i độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^j là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl;

m bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

p bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

q bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

r bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

s bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

t bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4,

với điều kiện là khi A là CH, thì L^1 không phải là CO hoặc $(CR^4R^5)_u$ trong đó u bằng 1.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là CH.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là quinonlinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm -W-X-Y-Z.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là quinolinyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$.
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ trong đó ít nhất một trong số các nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$ này là $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$.
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^2 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm $-W'-X'-Y'-Z'$.
9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(arylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$, hoặc $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d.
10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $(CR^4R^5)_m$, $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(arylen)-(CR⁴R⁵)_q, $(CR^4R^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q, hoặc $(CR^4R^5)_p$ -(heteroarylen)-(CR⁴R⁵)_q, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, C(=NR^g)NR^cR^d, NR^cC(=NR^g)NR^cR^d, P(R^f)₂, P(OR^e)₂, P(O)R^eR^f, P(O)OR^eOR^f, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, và S(O)₂NR^cR^d.
11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $(CR^4R^5)_m$ hoặc $(CR^4R^5)_p$ -(xycloalkylen)-(CR⁴R⁵)_q trong đó xycloalkylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, N₃, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a,

OC(O)R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$, $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(=NR}^g\text{)NR}^c\text{R}^d$, $\text{P(R}^f\text{)}_2$, $\text{P(OR}^e\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^e\text{R}^f$, $\text{P(O)OR}^e\text{OR}^f$, S(O)R^b , $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là CH_2 hoặc CH_2CH_2 hoặc xycloalkylen.

13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là CH_2 hoặc xyclopropylen.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$ -(xycloalkylen)- $(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$ -(arylen)- $(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$ -(heteroxycloalkylen)- $(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, hoặc $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$ -(heteroarylen)- $(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$, trong đó xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$, $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(=NR}^g\text{)NR}^c\text{R}^d$, $\text{P(R}^f\text{)}_2$, $\text{P(OR}^e\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^e\text{R}^f$, $\text{P(O)OR}^e\text{OR}^f$, S(O)R^b , $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L^1 là $(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$ -(xycloalkylen)- $(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$ trong đó xycloalkylen này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ Cy^3 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , N_3 , OR^a , SR^a , C(O)R^b , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, C(O)OR^a , OC(O)R^b , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$, $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$, $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^c\text{R}^d$, $\text{NR}^c\text{C(=NR}^g\text{)NR}^c\text{R}^d$, $\text{P(R}^f\text{)}_2$, $\text{P(OR}^e\text{)}_2$, $\text{P(O)R}^e\text{R}^f$, $\text{P(O)OR}^e\text{OR}^f$, S(O)R^b , $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$, $\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$, và $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6-(4-flophenyl)-3-(4-metoxymethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin;

6-(4-flophenyl)-3-(1-(4-metoxymethyl)xyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin;

6-(1-(6-(4-flophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)xyclopropyl)quinolin;

2-flo-4-(3-[(4-metoxymethyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-N-methylbenzamid;

2-clo-4-3-[(4-metoxymethyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl-N-methylbenzamid;

- 2-flo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;
 2-clo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-ylthio)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;
 3-(4-metoxifenoxy)-6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin;
 6-(4-bromfenyl)-3-(4-metoxifenoxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin;
 2-clo-N-metyl-4-[3-(quinolin-6-yloxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;
 2-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;
 6-(4-bromfenyl)-3-[(4-metoxifenyl)thio]imidazo[1,2-a]pyrimidin;
 6-(1-{6-[3-flo-4-(1-metyl-2-oxo-2-pyrolidin-1-yletoxy)fenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;
 6-{1-[6-(1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;
 6-{1-[6-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;
 N,N-dimetyl-1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamid;
 N-[1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]-1-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-4-carboxamid;
 N-xyclohexyl-3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamid;
 3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)-N-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxamid;
 N-xyclobutyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;
 6-(1-{6-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)fenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;
 N,N-dimetyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;
 4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-N-

(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)benzamid;

N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-N-methyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(1-pyridin-2-ylpiperidin-4-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(1-pyridin-2-ylethyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

6-{1-[6-(4-[(3S)-3-flopyrrolidin-1-yl]carbonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;

N-[1-(metoxymethyl)xyclobutyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(1-pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

6-[1-(6-{4-[(3-pyridin-2-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)xyclopropyl]quinolin;

6-{1-[6-(4-[(3S)-3-(pyridin-2-yloxy)pyrrolidin-1-yl]carbonylphenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;

N-[2-(pyridin-2-yloxy)ethyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-[1-methyl-2-(pyridin-2-yloxy)ethyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(2-phenoxyethyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(1S)-2,2-dimethyl-1-[(methylamino)carbonyl]propyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(1S)-1-[(dimethylamino)carbonyl]-2,2-dimethylpropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimethylpropyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-xyclopropyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(pyridin-2-ylmetyl)-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N,N-dimetyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-metyl-3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-[(1S)-1-metyl-2-(metylamino)-2-oxoetyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-[(1R)-1-metyl-2-(metylamino)-2-oxoetyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

(3R)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoyl}pyrolidin-3-carbonitril;

Metyl 4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}-piperazin-1-carboxylat;

6-[1-(6-{4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl}pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)xyclopropyl]quinolin;

N,N-dimetyl-4-{5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxamid;

N-(1S)-1-[(dimetylamino)carbonyl]-2-metylpropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-1-[(dimetylamino)carbonyl]xyclobutyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamid;

N-(1S)-2,2-dimetyl-1-[(metylamino)carbonyl]propyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamid;

N-(1S)-1-[(Xyclopropylamino)carbonyl]-2,2-dimetylpropyl-5-[3-(1-quinolin-6-

ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit;

N-[(1S)-2-(dimethylamino)-1-metyl-2-oxoetyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit;

N-[(1R)-2-(dimethylamino)-1-metyl-2-oxoetyl]-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]pyridin-2-carboxamit;

6-(1-{6-[4-(2-Oxo-2-pyrolidin-1-yletoxy)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;

1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarbonitril;

N,N-dimetyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzensulfonamit;

Metyl 2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzylcarbamit;

N'-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl-N,N-dimetylurea;

(3R)-1-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl}pyrolidin-3-ol;

6-(1-{6-[3-flo-4-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;

3-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzyl}-1,3-oxazolidin-2-on;

6-{1-[6-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;

6-{1-[6-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;

6-{1-[6-(1,3-Thiazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;

3-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

(3S)-1-{3-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzoyl}pyrolidin-3-ol;

2,5-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2,5-diflo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-xyclopropyl-2,5-diflo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2,5-diflo-N-(trans-4-hydroxyxyclohexyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

1-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}pyrolidin-2-on;

3-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on;

Etyl 4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxylat;

2-(4-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylaxetamid;

5-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-N-metylpyridin-2-carboxamid;

5-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-N,N-dimetylpyridin-2-carboxamid;

6-(1-{6-[3-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;

6-(1-{6-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;

6-(1-{6-[1-(1-benzylpyrolidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;

6-{1-[6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-

yl]xyclopropyl}quinolin;

N,N-dimetyl-4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}piperidin-1-carboxamit;

4-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}xyclohexanol;

{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}axetonitril;

2-flo-*N*-(2-metoxy-1-metyletyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

6-{1-[6-(3-flo-4-[(3*S*)-3-flopyrolidin-1-yl]carbonylphenyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]xyclopropyl}quinolin;

2-flo-*N*-(pyridin-2-ylmetyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-flo-*N*-(1-pyridin-2-ylxyclopropyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-flo-*N*-(1-pyridin-2-ylpyrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]-*N*-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]benzamit;

2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]-*N*-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)benzamit;

N-xyclopropyl-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-flo-*N*-[(1*S*)-1-(metoxymetyl)-2-metylpropyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-flo-*N*-metyl-*N*-2-[metyl(pyridin-2-yl)amino]etyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl]benzamit;

2-clo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-clo-N-xyclopropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-clo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-N-(tetrahydrofuran-3-yl)benzamid;

2-clo-N-(1-pyridin-2-yletyl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

6-(1-{6-[4-(azetidin-1-ylcarbonyl)-3-clophenyl]imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl}xyclopropyl)quinolin;

2-clo-N-(1-pyridin-2-ylpyrolidin-3-yl)-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-clo-N-[1-metyl-2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-clo-N-(1S)-1-[(dimetylamino)carbonyl]-2-metylpropyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-xyclopropyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on;

2-etyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on;

2-(2-metoxi-1-metyletyl)-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on;

2-(pyridin-2-ylmetyl)-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on;

2-metyl-5-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]isoindolin-1-on;

N-etyl-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropancarboxamid;

N-(1-pyridin-2-yletyl)-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-

a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxamid;

N-[1-metyl-2-(pyridin-2-yloxy)etyl]-1-{4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}xyclopropanecarboxamid;

2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-2-hydroxy-N-metylaxetamid;

2-{2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]phenyl}-2-hydroxy-N,N-dimetylaxetamid;

2,3-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

6-diflo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-flo-N-metyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzensulfonamid;

N,N-dimetyl-2-{3-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-pyrazol-1-yl}axetamid;

N-[(1S)-1-(azetidin-1-ylcarbonyl)-2,2-dimetylpropyl]-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-[2-(dimetylamino)-1-metyl-2-oxoetyl]-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

N-(2-azetidin-1-yl-1-metyl-2-oxoetyl)-2-flo-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

2-flo-N-2-[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]-1-metyl-2-oxoetyl-4-[3-(1-quinolin-6-ylxyclopropyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]benzamid;

hoặc muối được dụng của chúng.