(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) **1-0029993**

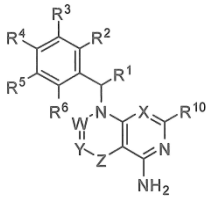
(51)[7] **C07D 471/04**; A61P 1/00; A61P 17/00; A61P 19/00; C07D 487/04; A61P 29/00; A61P 35/00; A61K 31/519; A61P 27/00

(13) **B**

(21) 1-2014-01001 (22) 31/08/2012
(86) PCT/US2012/053398 31/08/2012 (87) WO/2013/033569 07/03/2013
(30) 61/530,866 02/09/2011 US; 61/594,882 03/02/2012 US; 61/677,445 30/07/2012 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 25/09/2014 318A
(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America.
(72) LI, Yun-Long (US); YAO, Wenqing (US); COMBS, Andrew, P. (US); YUE, Eddy, W. (US); MEI, Song (CN); ZHU, Wenyu (US); GLENN, Joseph (US); MADUSKUIE, Thomas, P., Jr. (US); SPARKS, Richard, B. (US); DOUTY, Brent (US); HE, Chunhong (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

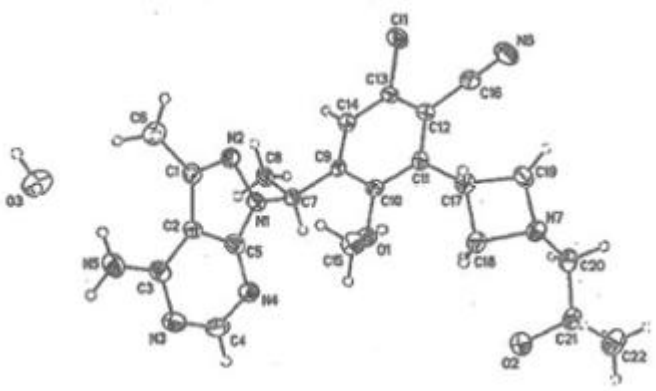
(54) HỢP CHẤT HETEROXYCLYLAMIN LÀM CHẤT ỨC CHẾ PI3K VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất là dẫn xuất heteroxyclylamin có công thức I:



(I)

trong đó các biến số được xác định trong bản mô tả này, mà điều biến hoạt tính của các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và có thể được dùng để điều trị các bệnh có liên quan đến hoạt tính của PI3K bao gồm, ví dụ, các rối loạn do bệnh viêm, các rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, và các bệnh khác. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất dẫn xuất heteroxyclylamin, ví dụ, pyrazolopyrimiđin, mà điều biến hoạt tính của các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và có thể được dùng để điều trị các bệnh có liên quan đến hoạt tính của PI3K bao gồm, ví dụ, các rối loạn do bệnh viêm, các rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, và các bệnh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) thuộc nhóm lớn bao gồm các kinaza phát tín hiệu lipit mà phosphoryl hóa phosphoinositit tại vị trí D3 của nhân inositol (Cantley, *Science*, 2002, 296(5573):1655-7). Các PI3K được chia thành ba nhóm (nhóm I, nhóm II, và nhóm III) theo cấu trúc, tính đặc hiệu điều biến và tính đặc hiệu cơ chất của chúng. Các PI3K thuộc nhóm I, mà bao gồm PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, và PI3Kδ, là nhóm bao gồm các kinaza đặc hiệu kép với lipit và protein mà xúc tác quá trình phosphoryl hóa phosphatiđylinosito-4,5-bisphosphat (PIP_2) tạo ra phosphatiđyl-inositc-3,4,5-trisphosphat (PIP_3). PIP_3 thực hiện chức năng như thể mang thông tin thứ hai mà kiểm soát nhiều quá trình của tế bào, bao gồm quá trình sinh trưởng, quá trình sống sót, quá trình bám dính và quá trình di trú. Cả bốn dạng đồng chức năng của PI3K thuộc nhóm I đều tồn tại ở dạng heterođime, cấu thành bởi cấu trúc siêu phân tử xúc tác (p110) và cấu trúc siêu phân tử điều biến liên quan mật thiết mà kiểm soát sự biểu hiện, hoạt hóa, và định vị dưới mức tế bào của chúng. PI3Kα, PI3Kβ, và PI3Kδ kết hợp với cấu trúc siêu phân tử điều biến đã được biết là p85 và được hoạt hóa bởi các yếu tố sinh trưởng và các xytokin thông qua cơ chế phụ thuộc tyrosin kinaza (Jimenez, et al., *J Biol Chem.*, 2002, 277(44):41556-62), trong đó PI3Kγ kết hợp với hai cấu trúc siêu phân tử điều biến (p101 và p84) và sự hoạt hóa của nó được dẫn bởi sự hoạt hóa các thụ thể đã liên hợp protein G (Brock, et al., *J Cell Biol.*, 2003, 160(1):89-99). PI3Kα và PI3Kβ được biểu hiện ở mọi nơi. Trái lại, PI3Kγ và PI3Kδ chủ yếu được biểu hiện ở bạch cầu (Vanhaesebroeck, et al., *Trends Biochem Sci.*, 2005, 30(4):194-204).

Hiện tượng phân bố mô biệt hóa của các yếu tố đồng chức năng PI3K về các chức năng sinh học khác biệt của chúng. Việc cắt bỏ về mặt di truyền PI3Kα hoặc PI3Kβ gây chết phôi, cho thấy rằng PI3Kα và PI3Kβ đều có các chức năng cơ bản và không thừa, ít nhất trong quá trình phát triển (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Trái lại, chuột nhắt mà không có PI3Kγ và PI3Kδ dễ sống, dễ sinh sản và có khoảng thời gian sống bình thường mặc dù chúng thể hiện hệ miễn dịch đã bị biến đổi. Sự thiếu hụt PI3Kγ làm suy yếu việc sử dụng tế bào đơn nhân lớn và các bạch cầu trung tính đến các vị trí mắc bệnh viêm cũng như làm suy yếu quá trình hoạt hóa tế bào T (Sasaki, et al., *Science*, 2000, 287(5455):1040-6). Con chuột nhắt bị đột biến ở PI3Kδ có lỗi đặc trưng trong quá trình phát tín hiệu

tế bào B mà làm suy yếu sự phát triển của tế bào B và làm giảm các đáp ứng kháng thể sau khi kích thích kháng nguyên (Clayton, et al., *J Exp Med.* 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., *Mol Cell Biol.* 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., *Science*, 2002, 297(5583):1031-4).

Các kiểu hình chuột nhắt đột biến ở PI3Kγ và PI3Kδ gợi ý rằng các enzym này có thể có vai trò đối với bệnh viêm và các bệnh khác trên cơ sở miễn dịch và điều này được phát hiện ra ở các mẫu tiền lâm sàng. Con chuột nhắt đột biến ở PI3Kγ được bảo vệ đáng kể đối với bệnh ở các con chuột mẫu mắc bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA) và bệnh hen (Camps, et al., *Nat Med.* 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., *Eur J Immunol.* 2005, 35(4):1283-91). Ngoài ra, đã thấy rằng việc điều trị con chuột nhắt hoang dại bằng chất ức chế chọn lọc PI3Kγ làm giảm bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận và kéo dài thời gian sống sót ở mẫu MRL-lpr mắc đường bệnh viêm thận luput toàn thân (systemic lupus nephritis - SLE) và ngăn chặn bệnh viêm khớp và tổn thương khớp ở các mẫu mắc bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) (Barber, et al., *Nat Med.* 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Tương tự, đã thấy rằng cả con chuột nhắt đột biến ở PI3Kδ và con chuột nhắt hoang dại đã được điều trị bằng chất ức chế chọn lọc của PI3Kδ đều làm giảm bệnh viêm đường hô hấp thể dị ứng và siêu đáp ứng ở mẫu chuột mắc bệnh hen (Ali, et al., *Nature*. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., *FASEB J.* 2006, 20(3):455-65) và làm giảm bệnh ở mẫu mắc bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) (Randis, et al., *Eur. J. Immunol.*, 2008, 38(5):1215-24).

Ngoài vai trò tiềm năng đối với các bệnh viêm, cả bốn dạng đồng chức năng của PI3K của nhóm I đều có thể có vai trò đối với bệnh ung thư. Gen ghi mã p110α thường bị đột biến ở các bệnh ung thư thông thường, kể cả bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết và bệnh ung thư màng trong dạ con (Samuels, et al., *Science*, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., *Curr Opin Oncol.* 2006, 18(1):77-82). Tám mươi phần trăm trong số các đột biến này được thể hiện bởi một trong số ba thay thế axit amin trong vùng xoắn hoặc vùng kinaza của enzym và gây điều biến tăng đáng kể hoạt tính của kinaza tạo ra biến nạp gây bệnh ung thư ở giống cấy tế bào và ở các mẫu động vật (Kang, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103(5):1475-9). Không xác định được các đột biến này ở các dạng đồng chức năng khác của PI3K mặc dù có bằng chứng cho thấy rằng chúng có thể góp phần vào sự phát triển và tiến triển của các khối u ác tính. Hiện tượng biểu hiện quá mức PI3Kδ một cách ổn định được quan sát thấy ở bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (Sujobert, et al., *Blood*, 2005, 106(3):1063-6) và các chất ức chế của PI3Kδ có thể ngăn chặn sự phát triển của các tế bào mắc bệnh bạch cầu (Billottet, et al., *Oncogene*. 2006, 25(50):6648-59). Hiện tượng tăng biểu hiện PI3Kγ được thấy ở bệnh bạch cầu mãn dòng tủy (Hickey, et al., *J Biol Chem.* 2006, 281(5):2441-50). Các thay đổi ở sự biểu hiện của PI3Kβ, PI3Kγ và PI3Kδ cũng được quan sát thấy ở các bệnh ung thư não, bệnh ung thư ruột kết và bệnh ung thư bàng quang (Benistant, et al., *Oncogene*, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., *Brain Pathol.* 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005, 31(5):486-90). Ngoài

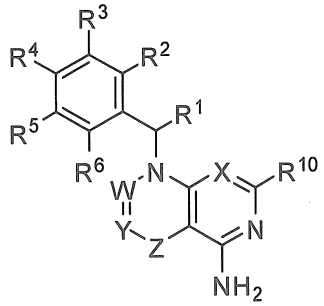
ra, đã thấy rằng các dạng đồng chức năng này có tính chất gây bệnh ung thư ở giống cấy tế bào (Kang, et al., 2006).

Do đó, vẫn tiếp tục cần đến tác nhân mới hoặc cải tiến mà ức chế các kinaza như PI3K để phát triển các dược phẩm mới và hiệu quả hơn nhằm thúc đẩy hoặc ngăn chặn các chu trình miễn dịch hoặc các chu trình viêm (như các chất ức chế miễn dịch để ghép tạng), cũng như các tác nhân để phòng ngừa và điều trị các bệnh tự miễn dịch (ví dụ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh hen, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh rối loạn tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh Alzheimer, bệnh viêm thận), các bệnh liên quan đến đáp ứng viêm quá mức (ví dụ, bệnh eczema), các bệnh dị ứng, các bệnh phổi, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu, chứng đa u tủy), và một số phản ứng miễn dịch (ví dụ, chứng phát ban ở da hoặc bệnh viêm da do tiếp xúc hoặc bệnh tiêu chảy) gây ra bởi các phép điều trị khác. Các hợp chất, các dược phẩm, và các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này nhằm đáp ứng các nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất là dẫn xuất heteroxyclylamin, ví dụ, pyrazolopyrimiđin, mà điều biến hoạt tính của các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và là hữu ích để điều trị các bệnh có liên quan đến hoạt tính của PI3K bao gồm, ví dụ, các rối loạn do bệnh viêm, các rối loạn miễn dịch, bệnh ung thư, và các bệnh khác

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các biến số được xác định dưới đây.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều biến hoạt tính của PI3K kinaza.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh ở bệnh nhân, trong đó bệnh này có liên quan đến sự biểu hiện bất thường hoặc hoạt tính bất thường của PI3K kinaza.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh trên cơ sở miễn dịch ở bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh phổi ở bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

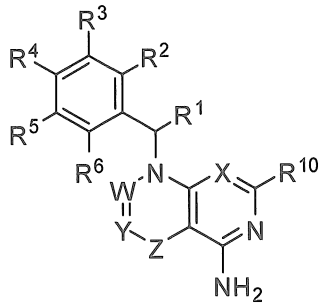
Sáng chế còn đề xuất hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong việc bào chế thuốc để dùng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 thể hiện cấu trúc tinh thể của hợp chất theo Ví dụ 269.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là CR^9 hoặc N;

W là CR^7 hoặc N;

Y là CR^8, CR^{8a}, hoặc N;

Z là một liên kết hoặc C(=O);

với điều kiện -W=Y-Z- là $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8$-, $-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-, $-N=CR^{8a}$-C(=O)-, hoặc $-CR^7=N$-C(=O)-;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, phenyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^3 là Cy, -(C_{1-3} alkylen)-Cy, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, 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, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2$-

R^b, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$, hoặc $S(=O)_2NR^cR^d$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3a} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^5 là halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc xyclopropyl;

R^6 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^8 là H, halo, -OH, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^{8a} là H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^9 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^{10} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

từng nhóm R^a, R^b, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và Cy; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl;

từng nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

từng Cy độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, phenyl, naphtyl, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{3a} độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, C(=N-

$R^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}$-R^{d1}; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng Cy^1 độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl;

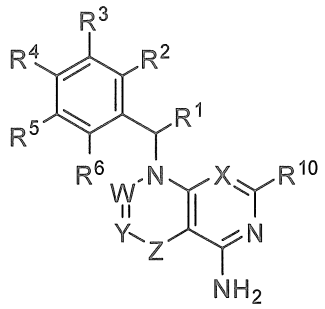
từng Cy^2 độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl; và

từng nhóm R^{11} độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, đi(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, đi(C_{1-3} alkyl)-aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và đi(C_{1-3} alkyl)amino-carbonylamino.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là CR^9 hoặc N;

W là CR^7 hoặc N;

Y là CR^8, CR^{8a}, hoặc N;

Z là một liên kết hoặc C(=O);

với điều kiện -W=Y-Z- là $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8$-, $-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-, $-N=CR^{8a}$-C(=O)-, hoặc $-CR^7=N$-C(=O)-;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, phenyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^3 là Cy, -(C_{1-3} alkylen)-Cy, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, 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, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$, hoặc $S(=O)_2NR^cR^d$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3a} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^5 là halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc xyclopropyl;

R^6 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^8 là H, halo, -OH, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^{8a} là H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó

từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^9 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^{10} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

từng nhóm R^a, R^b, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và Cy; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl;

từng nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

từng Cy độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, phenyl, naphtyl, và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{3a} độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)$-$NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, NO_2, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=N$-$R^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng Cy^1 độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

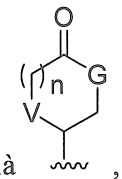
hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl;

từng Cy^2 độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl; và

từng nhóm R^{11} độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, đi(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, đi(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và đi(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino.

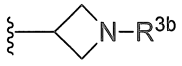
Trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, Cy không là 

, trong đó:

G là NH, n bằng 1, và V là O; hoặc

G là NH, n bằng 0, và V là O hoặc CH_2; hoặc

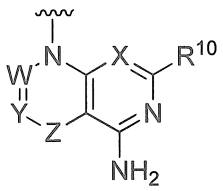
G là O, n bằng 0 và V là NH.

Trong các phương án nêu trên, R^3 là 

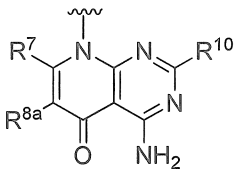
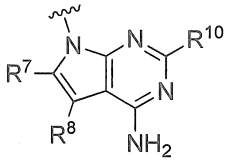
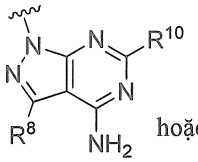
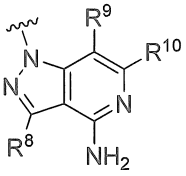
.

Trong phương án trong số các phương án nêu trên, R^3 là Cy, trong đó từng Cy độc lập được chọn từ nhân azetiđin, nhân pyrazol, nhân pyriđin, nhân pyrimiđin, và nhân phenyl, mỗi nhân trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R3b đã được chọn một cách độc lập.

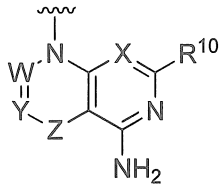
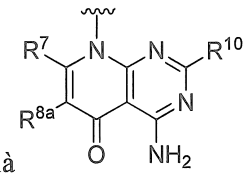
Theo một số phương án:

gốc 

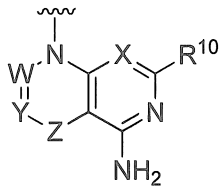
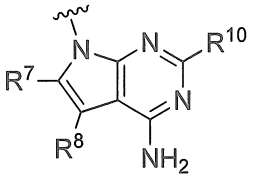
là:




hoặc

.

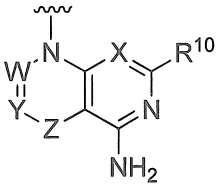
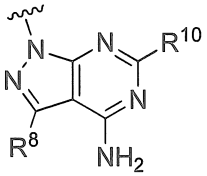
Theo một số phương án:


gốc là

.

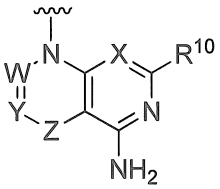
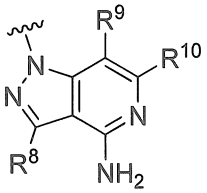
Theo một số phương án:


gốc là

.

Theo một số phương án:


gốc là

.

Theo một số phương án:


gốc là

.

Theo một số phương án, R^1 là metyl.

Theo một số phương án, R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo.

Theo một số phương án, từng nhóm R^a, R^b, R^c, và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl.

Theo một số phương án, R^3 là Cy hoặc $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^3 là Cy.

Theo một số phương án, R^3 là $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, từng Cy độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, từng Cy độc lập được chọn từ nhân azetiđin, nhân pyrazol, nhân pyriđin, nhân pyrimiđin, và nhân phenyl, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án:

từng Cy độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH hoặc C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án:

từng Cy độc lập được chọn từ nhân azetiđin, nhân pyrazol, nhân pyriđin, nhân pyrimiđin, nhân phenyl, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng một R^{3b} được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH hoặc C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án:

từng Cy độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án:

từng Cy độc lập được chọn từ nhân azetiđin, nhân pyrazol, nhân pyriđin, nhân pyrimiđin, nhân phenyl, từng nhân trong số này tùy ý được thế bằng một R^{3b} được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án, R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^4 là F, Cl, CN, hoặc metyl.

Theo một số phương án, R^4 là F.

Theo một số phương án, R^4 là Cl.

Theo một số phương án, R^4 là CN.

Theo một số phương án, R^4 là metyl

Theo một số phương án, R^5 là halo hoặc CN.

Theo một số phương án, R^5 là Cl.

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, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập.

Theo một số phương án, R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 R^{11} được chọn từ OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, và đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án, R^8 là H, halo, CN, metyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ xyclopropyl, phenyl, nhân pyrazol, nhân pyriđin, hoặc nhân pyrimiđin, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 R^{11} được chọn từ OH, CN, flo, metyl, 2-hyđroxyetyl, đimetylcarbamyl, amino, metylcarbamyl, và đimetylcarbamyl.

Theo một số phương án, R^8 là H, metyl, F, Cl, hoặc I.

Theo một số phương án, R^8 là metyl.

Theo một số phương án, R^8 là H.

Theo một số phương án, R^8 là F.

Theo một số phương án, R^8 là Cl.

Theo một số phương án, R^8 là I.

Theo một số phương án, từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án, R^{8a} là H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} halo-alkyl, hoặc Cy^2.

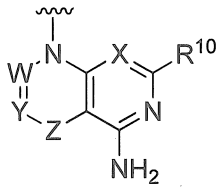
Theo một số phương án, R^{8a} là H hoặc halo.

Theo một số phương án, R^{8a} là H.

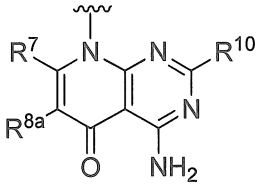
Theo một số phương án, R^9 là H.

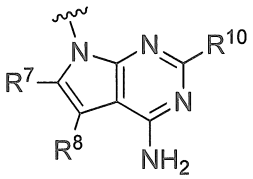
Theo một số phương án, R^{10} là H.

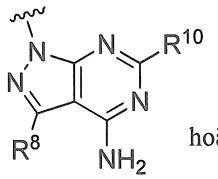
Theo một số phương án:



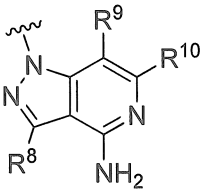
gốc là:







hoặc



;

R^1 là metyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là Cy hoặc C(=O)NR^cR^d; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

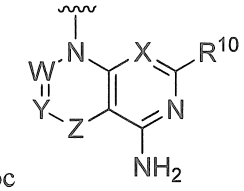
từng gốc R^6, R^7, R^9, và R^{10} là H;

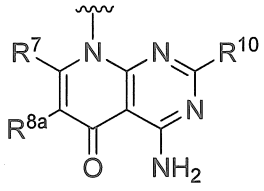
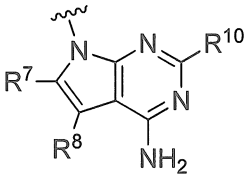
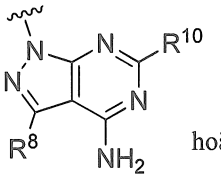
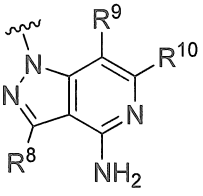
R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^{8a} là H hoặc halo; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án:

gốc  là:




hoặc 
;

R^1 là metyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là Cy hoặc C(=O)NR^cR^d; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C(=O)R^{b1}, C(=O)$NR^{c1}R^{d1}$, S(=O)-R^{b1}, và S(=O)$_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

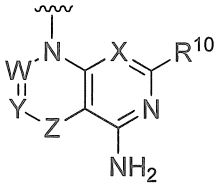
từng gốc R^6, R^7, R^9, và R^{10} là H;

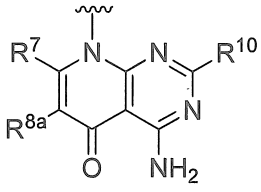
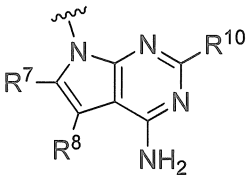
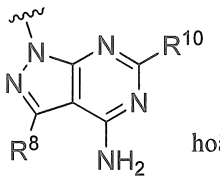
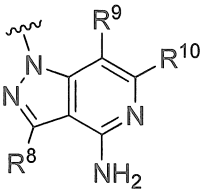
R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 nhóm R^{11};

R^{8a} là H hoặc halo; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án:

gốc  là:




hoặc

;

R^1 là metyl;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^3 là Cy;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

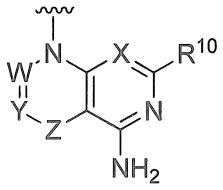
từng gốc R^6, R^7, R^9, và R^{10} là H;

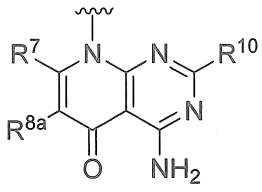
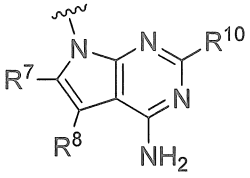
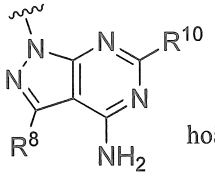
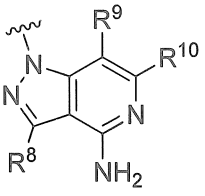
R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^{8a} là H hoặc halo; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án:

gốc  là:




hoặc

;

R^1 là metyl;

R^2 là phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{3b} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

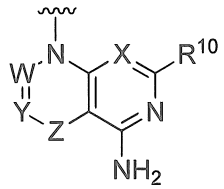
từng gốc R^6, R^7, R^9, và R^{10} là H;

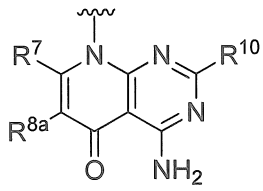
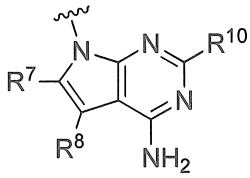
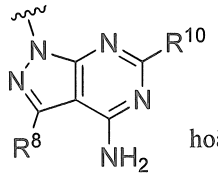
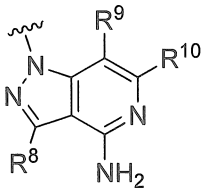
R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^{8a} là H hoặc halo; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án:

gốc  là:




hoặc

;

R^1 là metyl;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^3 là Cy;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$,

$S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

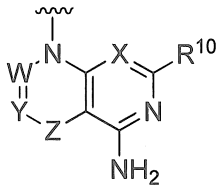
từng gốc R^6, R^7, R^9, và R^{10} là H;

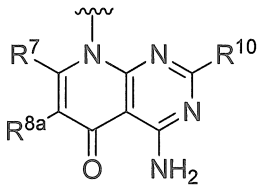
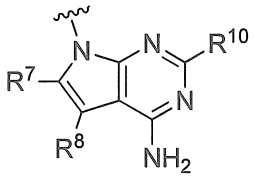
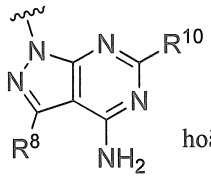
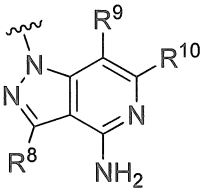
R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 nhóm R^{11};

R^{8a} là H hoặc halo; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án:

gốc  là:

   hoặc  ;

R^1 là metyl;

R^2 là phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

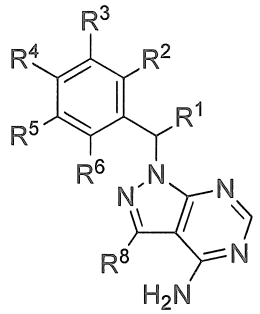
từng gốc R^6, R^7, R^9, và R^{10} là H;

R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 nhóm R^{11};

R^{8a} là H hoặc halo; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

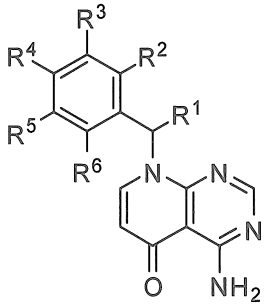
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của nó.

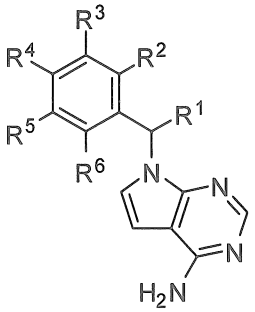
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức III:



III

hoặc muối dược dụng của nó.

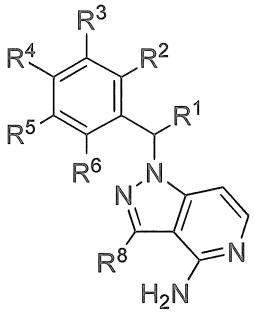
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IV:



IV

hoặc muối dược dụng của nó.

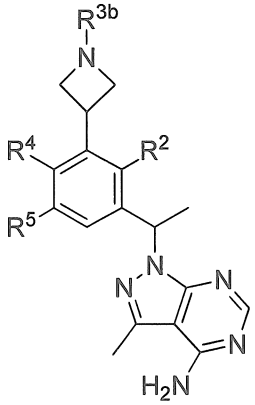
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức V:



V

hoặc muối dược dụng của nó.

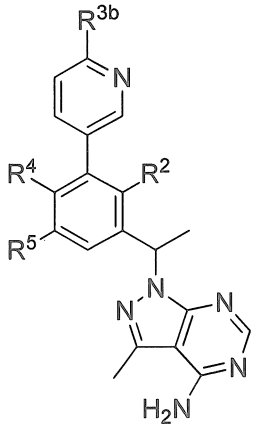
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức VIa:



VIa

hoặc muối dược dụng của nó.

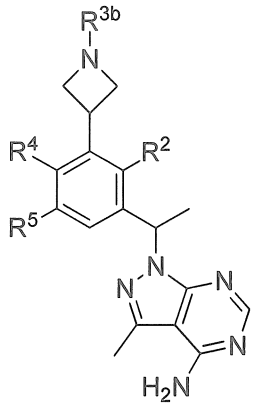
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức VIb:



VIb

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức VIa:



VIa

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

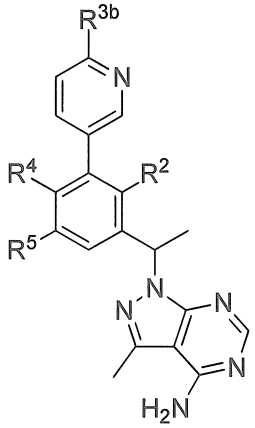
R^2 là metoxy hoặc etoxy;

R^{3b} là C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm độc lập được chọn từ F, OH, và nhóm C_{1-3} alkoxy;

R^4 là F, CN, metyl hoặc etyl; và

R^5 là F, Cl, metyl hoặc etyl.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức VIb:



VIb

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

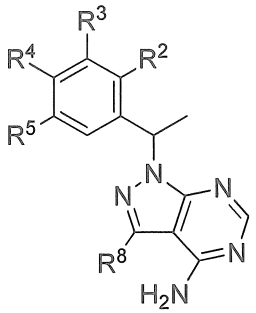
R^2 là metoxy hoặc etoxy;

R^{3b} là $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^4 là F, CN, metyl hoặc etyl; và

R^5 là F, Cl, metyl hoặc etyl.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức IIa:



IIa

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là Cy hoặc $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)$-R^{b1}, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

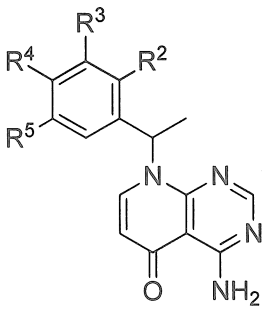
R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 nhóm R^{11}; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IIIa:



IIIa

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là Cy hoặc $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

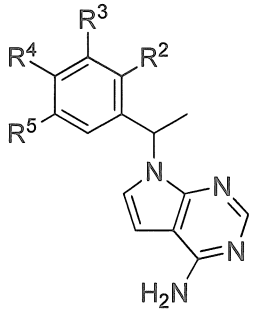
từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IVa:



IVa

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là Cy hoặc $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

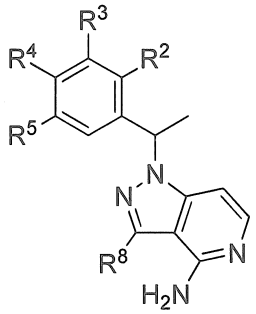
từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức Va:



Va

hoặc muối dược dụng của nó; trong đó:

R^2 là C_{1-6} alkyl, C_{1-3} alkoxy, hoặc phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^3 là Cy hoặc C(=O)NR^cR^d; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl;

Cy được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 R^{3b} độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^1, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C(=O)R^{b1}, C(=O)$NR^{c1}R^{d1}$, S(=O)-R^{b1}, và S(=O)$_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

Cy^1 là C_{3-6} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh;

từng nhóm R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} haloalkyl; trong đó C_{1-6} alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo hoặc CN;

R^8 là H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 được chọn từ C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, từng nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 nhóm R^{11}; và

từng nhóm R^{11} độc lập là OH, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, hoặc đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl.

Trong các phương án nêu trên cho hợp chất có công thức IIa, IIIa, Iva hoặc Va, R^2 là C_{1-3} alkoxy; và R^3 là Cy.

Trong các phương án nêu trên cho hợp chất có công thức IIa, IIIa, Iva hoặc Va, R^2 là phenyl; trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo; và R^3 là $C(=O)NR^cR^d$; trong đó từng nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl.

Trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, R^2 hoặc R^3 chứa ít nhất một gốc vòng.

Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ:

1-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-{1-[3-(1-axetylazetiđin-3-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-propionylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-(1-{5-clo-3-[1-(xyclopropylmetyl)azetiđin-3-yl]-2-metoxy-4-metylphenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-metylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-{1-[5-clo-3-(1-etylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-{1-[5-clo-3-(1-isobutylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-{1-[3-(1-sec-butylazetiđin-3-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-(1-{5-clo-2-metoxy-3-[1-(2-metoxyetyl)azetiđin-3-yl]-4-metylphenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}-N-metylazetiđin-1-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-7*H*-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-7-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-

phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*-metylpicolinamit;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)pyriđin-2-carboxamit;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit;

2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)etanol;

3'-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-*N,N*,-6'-trimetylbiphenyl-4-carboxamit;

3'-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-*N*,6'-đimetylbiphenyl-4-carboxamit;

5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*-(2-hyđroxyetyl)picolinamit;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

4-amino-8-(1-{5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]phenyl}etyl)pyriđo-[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on;

5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}nicotinonitril;

4-amino-8-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-pyriđin-3-ylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5-(8*H*)-on;

4-amino-8-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-pyrimiđin-5-ylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on;

3'-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5'-clo-2'-metoxy-*N,N*,6'-trimetylbiphenyl-3-carboxamit;

4-amino-8-{1-[5-clo-3-(5-flopyriđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on;

3'-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5'-clo-2'-metoxy-*N,N*,6'-trimetylbiphenyl-3-sulfonamit;

5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit;

4-amino-8-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on;

4-amino-8-{1-[5-clo-2-etoxy-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]-pyrimiđin-5(8*H*)-on;

5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

6-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-4-clo-*N*-etyl-3',5'-điflo-3-metyl-biphenyl-2-carboxamit;

4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)pyriđin-2-carboxamit;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyriđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]benzonitril;

5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit;

5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

4-(1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl)-6-clo-3-etoxy-2-(5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl)benzonitril;

5-(3-{1-[4-amino-3-(3-florophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-[3-(1-{4-amino-3-[1-(2-hyđroxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-

yl}etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-xyclopropyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-xyano-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(4-florophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{4-amino-1-[1-(5-clo-3-{6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-3-yl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-(3-{1-[4-amino-3-(2-aminopyrimiđin-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-{6-[(metylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-pyriđin-4-yl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

5-{3-[1-(4-amino-3-{5-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-oxetan-3-ylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

1-(1-{5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-[1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)azetiđin-3-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin;

5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylnicotinamit; và

5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit;

hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ:

4-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-(2-hyđroxypropyl)-azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

4-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((S)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

4-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((S)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

4-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((R)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

4-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((R)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

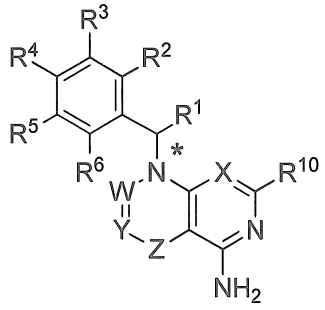
4-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-(2-hyđroxyetyl)-azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

(S)-4-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril; và

(R)-4-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril;

hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

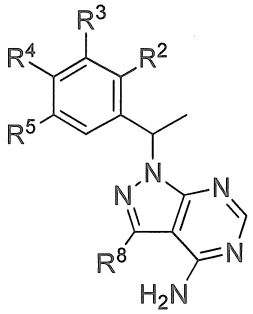
Theo một số phương án, nguyên tử cacbon được đánh dấu sao trong công thức I:



I

là nguyên tử cacbon không đối xứng và hợp chất đó hoặc muối đó là chất đồng phân đối ảnh (S).

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IIa:



IIa

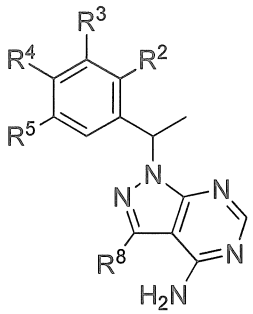
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là metoxy, etoxy, -$OCHF_2$, metyl, -F, hoặc -CHF_2;

R^4 là metyl, Cl, F, hoặc CN; và

R^5 là metyl, Cl, F, hoặc CN.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IIa:



IIa

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

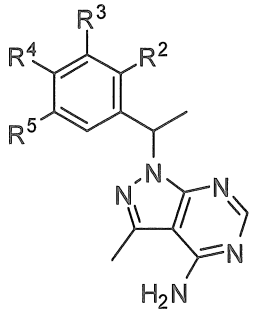
R^2 là metoxy, etoxy, -$OCHF_2$, metyl, -F, hoặc -CHF_2;

R^4 là metyl, Cl, F, hoặc CN;

R^5 là metyl, Cl, F, hoặc CN; và

R^8 là H, halo, CN, metyl, hoặc Cy^2; trong đó Cy^2 này được chọn từ xyclopropyl, phenyl, nhân pyrazol, nhân pyriđin, hoặc nhân pyrimiđin, mỗi nhân trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1 R^{11} được chọn từ OH, CN, flo, metyl, 2-hyđroxyetyl, đimetylcarbamyl, amino, metylcarbamyl, và đimetylcarbamyl.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IIb:



IIb

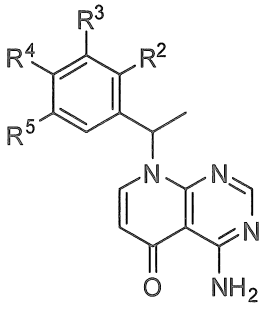
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là metoxy, etoxy, -$OCHF_2$, metyl, -F, hoặc -CHF_2;

R^4 là metyl, Cl, F, hoặc CN; và

R^5 là metyl, Cl, F, hoặc CN.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IIIa:



IIIa

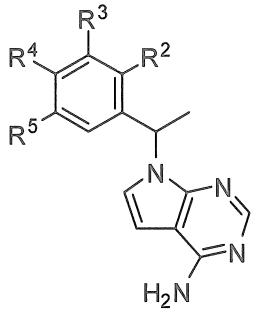
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là metoxy, etoxy, -$OCHF_2$, metyl, -F, hoặc -CHF_2;

R^4 là metyl, Cl, F, hoặc CN; và

R^5 là metyl, Cl, F, hoặc CN.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IVa:



IVa

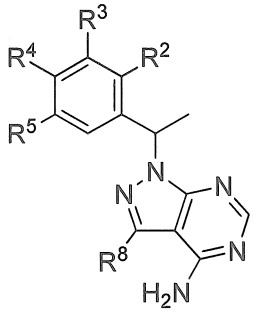
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là metoxy, etoxy, -$OCHF_2$, metyl, -F, hoặc -CHF_2;

R^4 là metyl, Cl, F, hoặc CN; và

R^5 là metyl, Cl, F, hoặc CN.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức Va:



Va

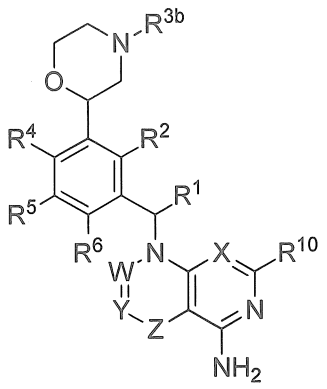
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 là metoxy, etoxy, -$OCHF_2$, metyl, -F, hoặc -CHF_2;

R^4 là metyl, Cl, F, hoặc CN; và

R^5 là metyl, Cl, F, hoặc CN.

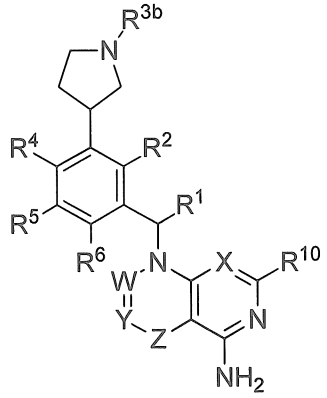
Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức VIII:



VIII

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức IX:

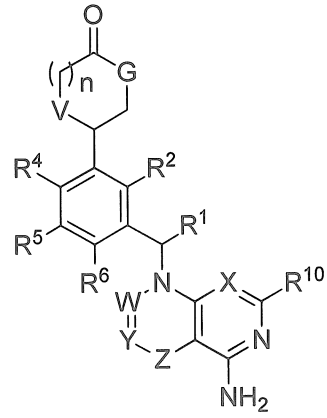


IX

hoặc muối dược dụng của nó.

Cần phải hiểu thêm rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án.

Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này còn đề xuất hợp chất có công thức VII:



VII

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

G là NH, n bằng 1, và V là O; hoặc

G là NH, n bằng 0, và V là O hoặc CH_2; hoặc

G là O, n bằng 0 và V là NH;

X là CR^9 hoặc N;

W là CR^7 hoặc N;

Y là CR^8, CR^{8a}, hoặc N;

Z là một liên kết hoặc C(=O);

với điều kiện -W=Y-Z- là $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8$-, $-CR^7=CR^{8a}$-C(=O)-, $-N=CR^{8a}$-C(=O)-, hoặc $-CR^7=N$-C(=O)-;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, phenyl, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^4 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^5 là halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc xyclopropyl;

R^6 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^7 là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^8 là H, halo, -OH, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, 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}, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C$-$(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^{8a} là H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)N$-$R^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

R^9 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^{10} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

từng nhóm R^e độc lập được chọn từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

từng Cy^2 độc lập được chọn từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh, từng nhóm trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

từng nhóm R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó từng nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, phenyl và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} đã được chọn một cách độc lập;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mà tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl; và

từng nhóm R^{11} độc lập được chọn từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, xyano-C_{1-3} alkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, đi(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, đi(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, đi(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, đi(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và đi(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VII không là các hợp chất theo các ví dụ 310 đến 311 và 323 đến 325. Theo phương án khác, hợp chất có công thức VII được chọn từ các hợp chất theo các ví dụ 310 đến 311 và 323 đến 325.

Theo một số phương án, R^1 là metyl.

Theo một số phương án, R^2 là C_{1-3} alkoxy.

Theo một số phương án, R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^4 là metyl.

Theo một số phương án, R^5 là halo.

Theo một số phương án, R^5 là clo hoặc flo.

Theo một số phương án, R^6 là H.

Theo một số phương án, R^8 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^8 là metyl.

Theo một số phương án, R^{10} là H.

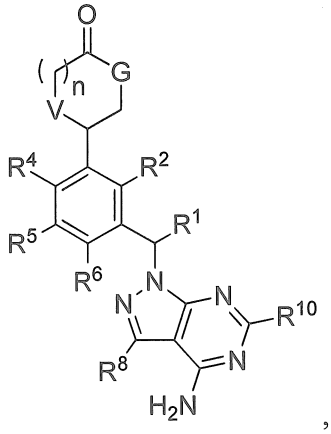
Theo một số phương án, G là NH, n bằng 0 và V là O.

Theo một số phương án, G là NH, n bằng 0 và V là CH_2.

Theo một số phương án, G là NH, n bằng 1 và V là O.

Theo một số phương án, G là O, n bằng 0 và V là NH.

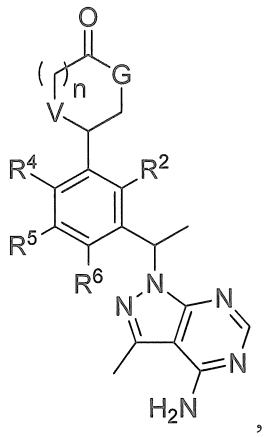
Theo một số phương án, hợp chất này là hợp chất có Công thức VIIa:



VIIa

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có Công thức VIIb:



VIIb

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án:

G là NH;

n bằng 0;

V là O;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

Theo một số phương án:

G là NH;

n bằng 0;

V là CH_2;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

Theo một số phương án:

G là NH;

n bằng 1;

V là O;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

Theo một số phương án:

G là O;

n bằng 0;

V là NH;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ:

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}pyroliđin-2-on;

4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril;

6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}morpholin-3-on;

5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}pyroliđin-2-on;

4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-*1H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on; và

5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on,

hoặc muối dược dụng của nó của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ:

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}pyroliđin-2-on;

(S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on;

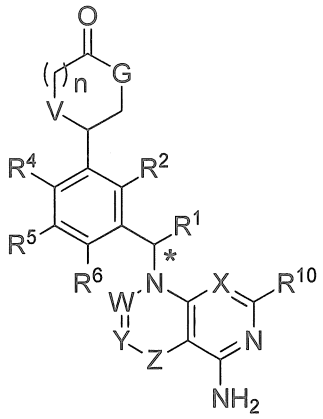
(R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on;

(S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on; và

(R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on;

hoặc muối dược dụng của nó của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

Theo một số phương án, nguyên tử cacbon được đánh dấu sao trong công thức VII:



VII

là nguyên tử cacbon không đối xứng và hợp chất đó hoặc muối đó là chất đồng phân đối ảnh (S).

Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế mà, để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Trong bản mô tả này, các phần tử thế nối hóa trị hai được bộc lộ. Các tác giả sáng chế dự định rằng mỗi phần tử thế nối hóa trị hai bao gồm cả dạng phần tử thế nối xuôi và nối ngược. Ví dụ, -NR-(CR'R'')$_n$- bao gồm cả -NR(CR'R'')$_n$- và -(CR'R'')$_n$NR-. Nếu cấu trúc rõ ràng yêu cầu nhóm nối, thì các biến Markush đã được liệt kê cho nhóm đó cần được hiểu là các nhóm nối.

Thuật ngữ "có n cạnh", trong đó n là số nguyên, thường mô tả số lượng nguyên tử tạo thành nhân trong một gốc, trong đó số lượng nguyên tử tạo thành nhân là n. Ví dụ, piperiđinyl là ví dụ về nhân heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 5 cạnh, pyriđyl là ví dụ về nhân heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahyđro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Thuật ngữ "được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nguyên tử hyđro được loại bỏ và thay bằng phần tử thế. Cần phải hiểu rằng việc thế trên nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị.

Trong toàn bộ các định nghĩa, thuật ngữ "C_{n-m}" biểu thị một khoảng bao gồm cả các điểm cuối, trong đó n và m là các số nguyên và biểu thị số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4}, C_{1-6}, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hyđrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert-butyl*, isobutyl, *sec*-butyl; các đồng đẳng bậc cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkenyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều nối đôi cacbon-cacbon và có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkynyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều nối ba cacbon-cacbon và có n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etan-1,2-điyl, propan-1,3-điyl, propan-1,2-điyl, butan-1,4-điyl, butan-1,3-điyl, butan-1,2-điyl, 2-metyl-propan-1,3-điyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkoxy" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), t-butoxy, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkoxycarbonyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -C(O)O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbonyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -C(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -NHC(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylsulfonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -NHS$(O)_2$-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -S$(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylaminosulfonyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -S$(O)_2$NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "đi(C_{n-m} alkyl)aminosulfonyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -$S(O)_2N(alkyl)_2$, trong đó từng nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, từng nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "aminosulfonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylaminosulfonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2NH$(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "đi(C_{n-m} alkyl)aminosulfonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -$NHS(O)_2N(alkyl)_2$, trong đó từng nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, từng nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "aminocarbonylamino" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -$NHC(O)NH_2$.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylaminocarbonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -NHC(O)NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "đi(C_{n-m} alkyl)aminocarbonylamino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -$NHC(O)N(alkyl)_2$, trong đó từng nhóm alkyl độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, từng nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylcarbamyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -C(O)-NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "thio" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -SH.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylthio" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -S-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylsulfinyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -S(O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} alkylsulfonyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -$S(O)_2$-alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "amino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức –NH_2.

Thuật ngữ "carbamyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức –$C(O)NH_2$.

Thuật ngữ "carbonyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ "xyano-C_{1-3} alkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-CN.

Thuật ngữ "HO-C_{1-3} alkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-OH.

Thuật ngữ "C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -(C_{1-3} alkylen)-O(C_{1-3} alkyl).

Thuật ngữ "carboxy" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -C(O)OH.

Thuật ngữ "đi(C_{n-m}-alkyl)amino" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)$_2$, trong đó từng nhóm alkyl trong số hai nhóm alkyl này độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, từng nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "đi(C_{n-m}-alkyl)carbamyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức –C(O)N(alkyl)$_2$, trong đó từng nhóm alkyl trong số hai nhóm alkyl này độc lập có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, từng nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "halo" được dùng trong bản mô tả này để chỉ F, Cl, Br, hoặc I. Theo một số phương án, nhóm halo là F hoặc Cl.

Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkoxy" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức –O-haloalkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy làm ví dụ là OCF_3. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến 2s+1 nguyên tử halogen mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, trong đó "s" là số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các vòng hyđrocacbon không thơm, kể cả nhóm alkyl đã được đóng vòng và/hoặc nhóm alkenyl. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm một vòng hoặc nhiều nhóm vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 nhân ngưng tụ) và các nhóm vòng xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, hoặc 7 nguyên tử cacbon tạo thành nhân (C_{3-7}). Các nguyên tử cacbon tạo thành nhân của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl còn bao gồm xycloalkyliđen. Ví dụ các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexađienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan, và các nhóm

tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa nhân thơm đã ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ tạo ra nhân, kể cả nguyên tử tạo ra nhân của nhân thơm đã được ngưng tụ.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ dị vòng thơm gồm một vòng hoặc nhiều vòng có ít nhất một nguyên tử trên nhân là nguyên tử khác loại được chọn từ lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Theo một số phương án, nhân heteroaryl có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nguyên tử N bất kỳ tạo ra nhân trong gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 10 nguyên tử trên nhân và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 nguyên tử trên nhân và 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên nhân độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl là nhân heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh.

Nhân heteroaryl có năm cạnh là heteroaryl với nhân có năm nguyên tử trên nhân, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử trên nhân độc lập được chọn từ N, O, và S. Các nhân heteroaryl năm cạnh làm ví dụ là thienyl, furyl, pyrolyl, imiđazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiađiazolyl, 1,2,3-oxađiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiađiazolyl, 1,2,4-oxađiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiađiazolyl, và 1,3,4-oxađiazolyl.

Nhân heteroaryl có sáu cạnh là heteroaryl với nhân có sáu nguyên tử trên nhân, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử trên nhân độc lập được chọn từ N, O, và S. Nhân heteroaryl sáu cạnh làm ví dụ là pyriđyl, pyrazinyl, pyrimiđinyl, triazinyl và pyriđazinyl.

"Heteroaryl hai vòng C_{9-10}" là heteroaryl đã ngưng tụ có hai vòng có 9 đến 10 cạnh trên nhân.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các chất dị vòng không thơm gồm một vòng hoặc nhiều vòng có một hoặc nhiều các nguyên tử khác loại tạo ra nhân được chọn từ O, N, hoặc S. Thuật ngữ heteroxycloalkyl bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 4, 5, 6, và 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl còn có thể bao gồm các nhóm vòng xoắn. Các nhóm heteroxycloalkyl ví dụ bao gồm pyroliđin-2-on, 1,3-isoxazoliđin-2-on, pyranyl, tetrahyđropuran, oxetanyl, azetiđinyl, morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđrothienyl, piperiđinyl, pyroliđinyl, isoxazoliđinyl, isothiazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, thiazoliđinyl, imiđazoliđinyl, azepanyl, benzazapen, và các nhóm tương tự. Các nguyên tử cacbon tạo ra nhân và các nguyên tử khác loại tạo ra nhân của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido (ví dụ, C(O), S(O), C(S), hoặc $S(O)_2$, v.v.). Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo ra nhân hoặc nguyên tử khác loại tạo ra nhân. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 liên kết đôi. Định nghĩa về heteroxycloalkyl còn bao gồm cả các gốc mà có một hoặc nhiều nhân thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với nhân xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperiđin, morpholin, azepin, v.v.. Nhóm heteroxycloalkyl chứa nhân thơm đã ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ tạo ra nhân, kể cả nguyên tử tạo ra nhân của nhân thơm đã được ngưng tụ. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl có 4 đến 10, 4 đến 7 hoặc 4 đến 6 nguyên tử

trên nhân với 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh và có một hoặc nhiều được oxy hóa cạnh trên nhân.

Trong các ngữ cảnh nhất định, các định nghĩa hoặc các phương án liên quan đến các nhân cụ thể (ví dụ, nhân azetiđin, nhân pyriđin, v.v.). Trừ khi có quy định cụ thể khác, các nhân này có thể được gắn vào thành phần bất kỳ của nhân với điều kiện không vượt quá hóa trị của nguyên tử này. Ví dụ, nhân azetiđin có thể được gắn ở vị trí bất kỳ của nhân, trong khi nhân azetiđin-3-yl được gắn tại vị trí 3.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm không đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, dự định trừ khi chỉ rõ theo cách khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng có thể được phân tách ở dạng quay quang hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng quay quang từ các nguyên liệu ban đầu không quay quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, liên kết đôi C=N, và các thành phần tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất theo sáng chế này, và tất cả các dạng ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc ở các dạng chất đồng phân đã được tách. Theo một số phương án, hợp chất có cấu hình *(R)*. Theo một số phương án, hợp chất có cấu hình *(S)*.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm phương pháp kết tinh lại phân đoạn nhờ phân giải axit theo cách không đối xứng, trong đó axit là axit hữu cơ quay quang và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit manđelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau như axit β-camphorsulfonic. Các tác nhân phân giải khác thích hợp đối với các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α-metylbenzylamin (ví dụ, dạng *S* và dạng *R*, hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điamino-xyclohexan, và các chất tương tự.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột đã nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hỗ biến. Các dạng hỗ biến tạo ra từ việc đổi liên kết đơn với liên kết đôi bên cạnh cùng với việc đồng thời di trú proton. Các dạng hỗ biến bao gồm các chất hỗ biến dị biến proton mà là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức

tổng quát và tổng điện tích. Các chất hỗ biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imiđic, cặp lactam – lactim, cặp enamin – imin, và các dạng vòng trong đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ nhân dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imiđazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoinđol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗ biến có thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thế thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng số khối lượng khác nhau. Ví dụ, các đồng vị của hyđro bao gồm triti và đoteri.

Thuật ngữ "hợp chất" được sử dụng trong bản mô tả này nhằm để bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các chất hỗ biến, và các đồng vị có cấu trúc đã được bộc lộ. Các hợp chất theo sáng chế xác định được theo tên hoặc cấu trúc là một dạng hỗ biến cụ thể được dự định bao gồm cả các dạng hỗ biến khác trừ khi có quy định khác.

Tất cả các hợp chất, và muối dược dụng của nó, có thể được thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, các hyđrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, cơ bản được tách. Thuật ngữ "cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất được tách ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu các hợp chất theo sáng chế. Cơ bản được tách có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 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% trọng lượng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi cơ sở ý kiến y học hợp lý, là thích hợp để dùng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Các thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng" hoặc "nhiệt độ phòng" được dùng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ nhiệt độ của phản ứng, mà là gần bằng nhiệt độ trong phòng nơi phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế này. Thuật ngữ "các muối dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các chất dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối vô cơ hoặc các muối hữu cơ của các gốc kiềm như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxyclic; và các axit tương tự. Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc

axit hữu cơ không độc. Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai thành phần này với lượng tỷ lượng; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), từng tài liệu trong số này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp khả thi bất kỳ trong số nhiều quy trình.

Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

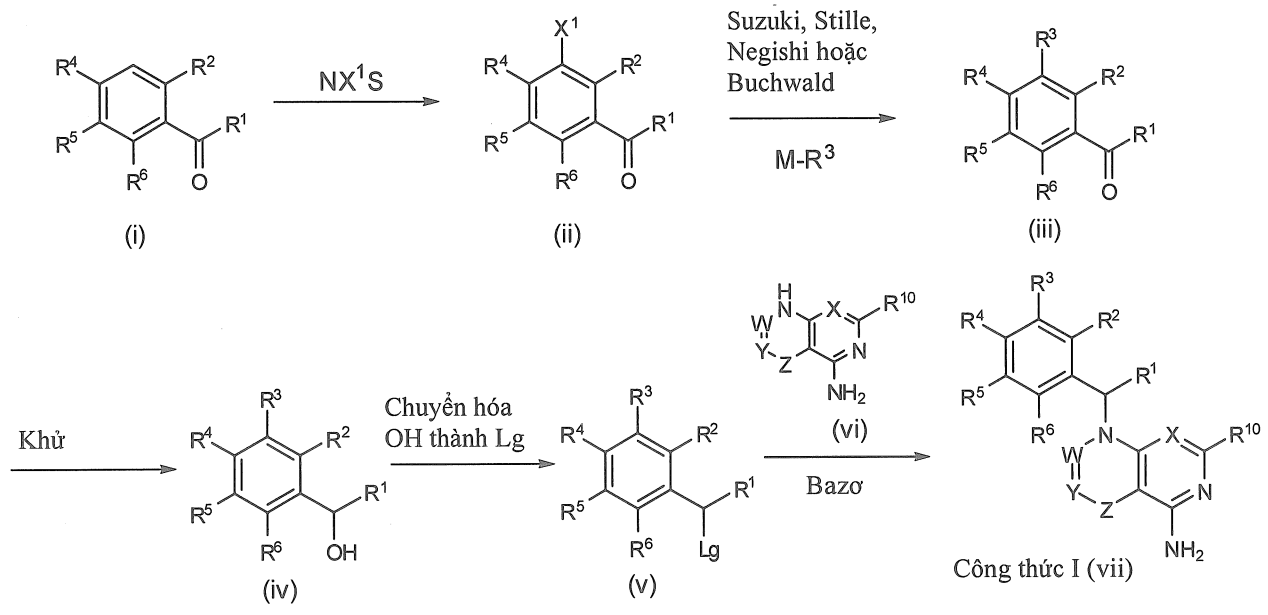
Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bảo vệ và khử bảo vệ đối với các nhóm khác nhau về mặt hóa học. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được thấy, ví dụ, trong ấn phẩm: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn

Các phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, phép phổ quang kế (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), phép đo phổ khối, hoặc theo phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), sắc ký lỏng-phổ khối (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Các hợp chất có thể được tinh chế bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo nhiều phương pháp khác nhau, kể cả phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (*"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization"* Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi.*

Chem. 2004, 6(6), 874-883, mà được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn) và sắc ký trên silic đioxit pha thường.

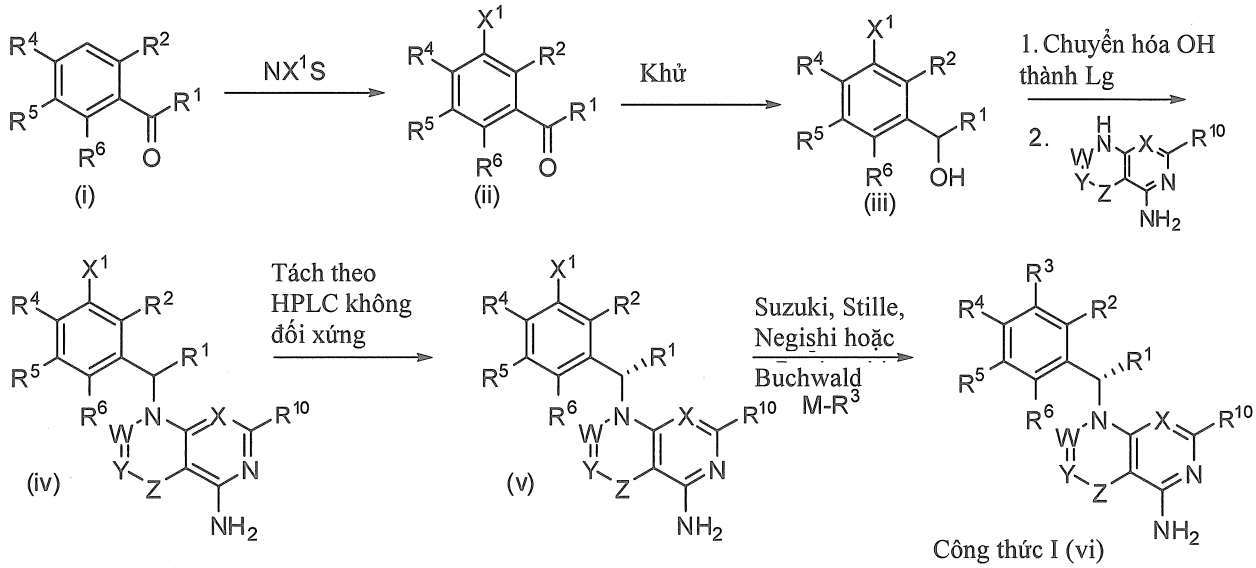
Ví dụ, các hợp chất có công thức I có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ I. Hợp chất có công thức (i) có thể được halogen hóa bằng *N*-clorosucxinamit, *N*-bromosucxinamit hoặc *N*-iođosucxinamit để tạo ra hợp chất có công thức (ii), trong đó X^1 = Cl, Br, hoặc I. Nhóm halo của hợp chất có công thức (ii) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat hoặc bazơ cacbonat) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (iii). Theo cách khác, R^3-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và bước liên hợp với hợp chất có công thức (ii) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra keton có công thức (iii). Bước khử keton có công thức (iii) bằng chất phản ứng thích hợp, như natri tetrahyđroborat, có thể tạo ra rượu có công thức (iv) mà có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất mang nhóm rời chuyển có công thức (v), (ví dụ, Lg là clorua qua phản ứng với xyanogen clorua hoặc mesylat qua phản ứng với metansulfonic anhyđrit). Cuối cùng, hợp chất có công thức (v) có thể được cho phản ứng với chất dị vòng thích hợp có công thức (vi) (ví dụ, 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin hoặc 4-aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-5(8*H*)-on) trong các điều kiện kiềm (ví dụ, NaH hoặc $CsCO_3$ hoặc K_2CO_3) để tạo ra hợp chất có công thức I (vii).

Sơ đồ I



Theo cách khác, các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ II. Hợp chất keton có công thức (i) có thể được halogen hóa với *N*-clorosucxinamit, *N*-bromo-sucxinamit hoặc *N*-iođosucxinamit để tạo ra hợp chất có công thức (ii), trong đó X^1 = Cl, Br, hoặc I. Keton có công thức (ii) có thể được khử bằng chất phản ứng thích hợp, như natri tetrahyđroborat, để tạo ra rượu có công thức (iii) mà có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất mang nhóm rời chuyển, (ví dụ, Lg là clorua qua phản ứng với xyanogen clorua hoặc mesylat qua phản ứng với metansulfonic anhyđrit) và sau đó phản ứng với dị vòng để tạo ra chất dẫn xuất dị vòng có công thức (iv). Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (iv) có thể được tách theo phương pháp sắc ký không đối xứng để tạo ra một chất đồng phân đối ảnh duy nhất của hợp chất dị vòng có công thức (v). Cuối cùng, nhóm halo của hợp chất có công thức (v) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức I (vi).

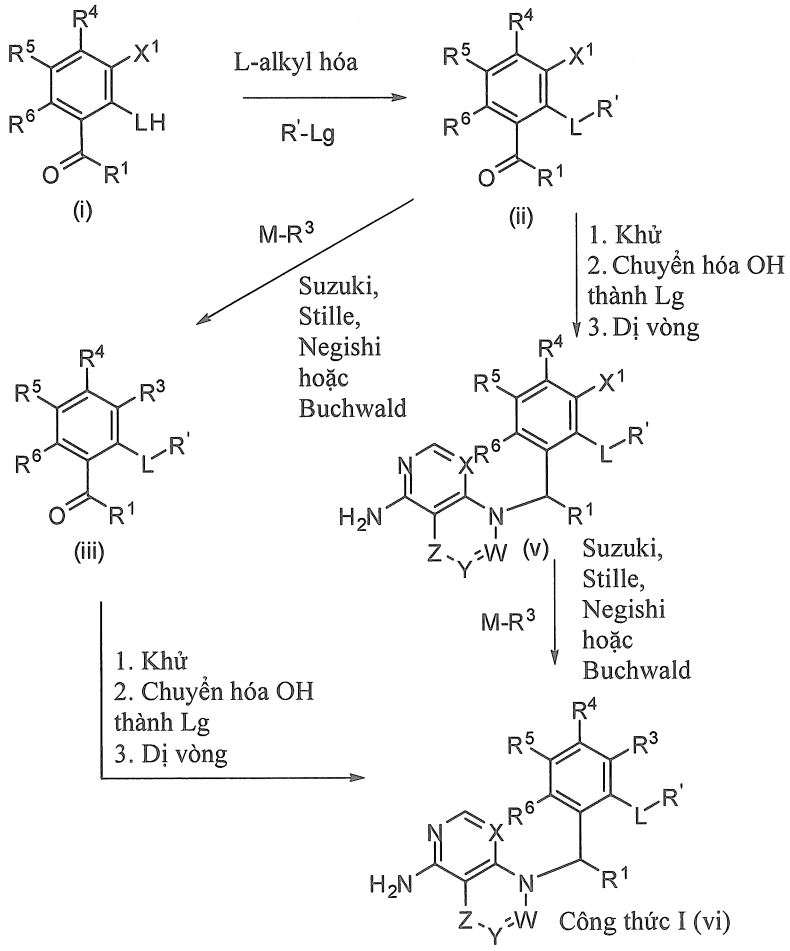
Sơ đồ II



Các hợp chất có công thức I, trong đó L là O, N, hoặc S, có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ III. Các thiol, các phenol hoặc các amin (i) có thể được alkyl hóa bằng cách sử dụng các điều kiện Mitsunobu (ví dụ, R'OH, DEAD, Ph_3P) hoặc các điều kiện alkyl hóa chuẩn (R'-Lg, Lg = nhóm rời chuyển) để lần lượt tạo ra các chất dẫn xuất thioete, ete, hoặc alkylamin (ii). Nhóm halo bao gồm (ii) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3) trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các

điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (iii). Theo cách khác, R^3-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và việc liên hợp với hợp chất có công thức (ii) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)-palađi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra các hợp chất có công thức (iii). Keton có công thức (iii) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I và Sơ đồ II để tạo ra các hợp chất có công thức I (iv). Theo cách khác, halo-keton có công thức (ii) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I và Sơ đồ II để tạo ra chất trung gian halo có công thức (v). Bước ngẫu hợp R^3-M với chất trung gian halo có công thức (v) trong các điều kiện Suzuki, Stille, Negishi hoặc Buchwald theo các phương pháp tương tự đã được bộc lộ trên Sơ đồ I và Sơ đồ II cũng có thể tạo ra các hợp chất có công thức I (vi).

Sơ đồ III

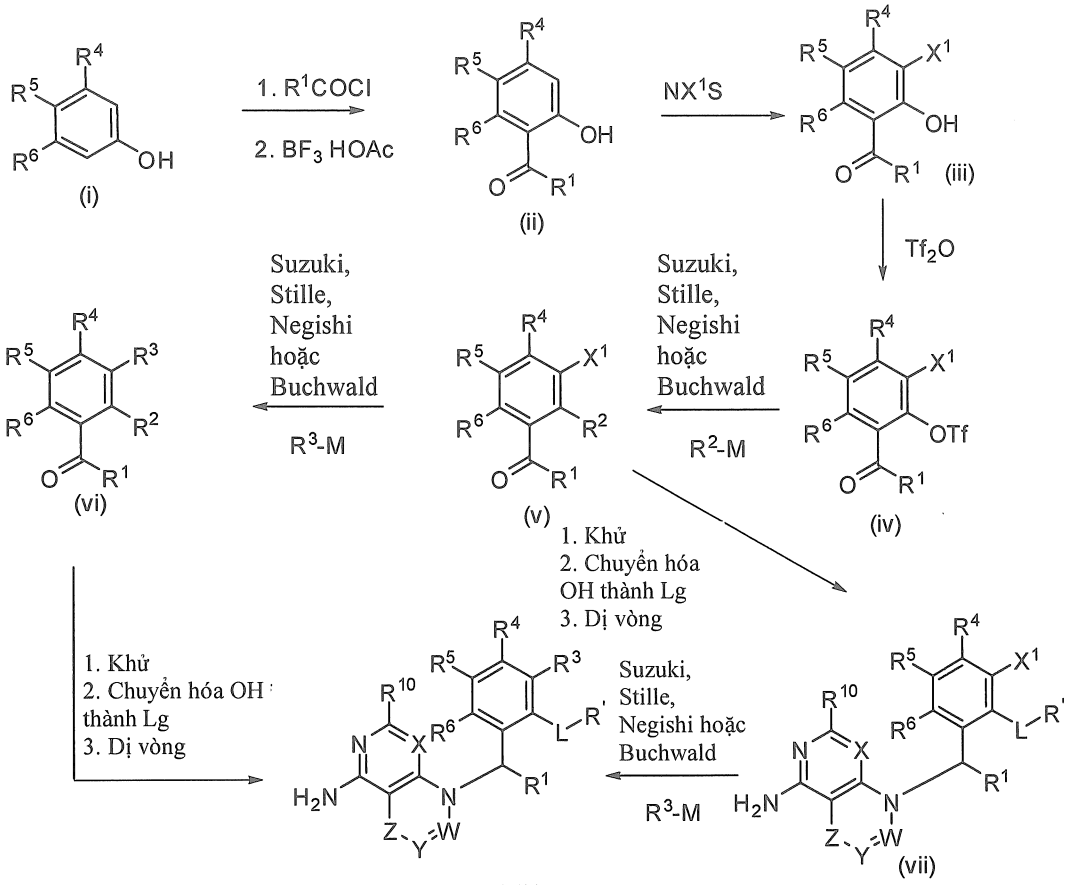


Các hợp chất có công thức I có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ IV. Hợp chất có công thức (i) có thể được axyl hóa với chất phản ứng axyl hóa thích hợp (ví dụ, R^1-COCl) để tạo ra este mà có thể được bố trí lại trong các điều kiện axit Lewis ví dụ, phức BF_3/HOAc) để tạo ra keton

có công thức (ii). Bước halogen hóa keton (ii) bằng cách sử dụng NX^1S (ví dụ, NX^1S = *N*-clorosucxinamit, *N*-bromosucxinamit hoặc *N*-iođosucxinamit) có thể tạo ra hợp chất có công thức (iii), trong đó X^1 = Cl, Br, hoặc I. Phenol có thể được chuyển hóa thành triflat có công thức (iv) bằng cách áp dụng các điều kiện chuẩn (ví dụ, Tf_2O). Nhóm triflat có công thức (iv) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3) trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, trong sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (v). Theo cách khác, R^2-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và bước liên hợp với hợp chất có công thức (iv) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra keton có công thức (v). Nhóm halo có công thức (v) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ)) để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (vi). Theo cách khác, R^3-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và bước liên hợp với hợp chất có công t hức (iv) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra keton có công thức (vi). Keton có công thức (vi) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I và Sơ đồ II để tạo ra các hợp chất có công thức I (viii).

Theo cách khác, halo-keton có công thức (v) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I và Sơ đồ II để tạo ra chất trung gian halo có công thức (vii). Bước ngẫu hợp M-R^3 với hợp chất có công thức (vii) trong các điều kiện Suzuki, Stille, Negishi hoặc Buchwald theo các phương pháp tương tự đã được bộc lộ trên Sơ đồ I và Sơ đồ II cũng có thể tạo ra các hợp chất có công thức I (viii).

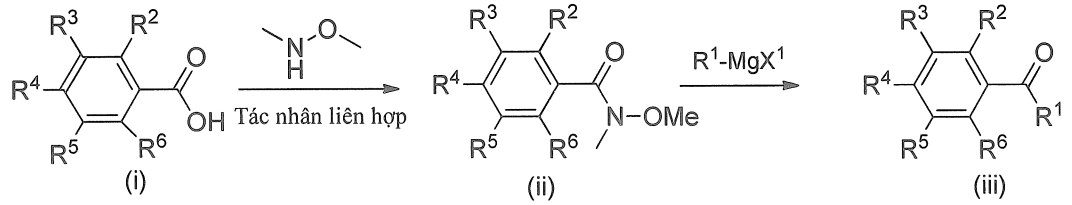
Sơ đồ IV



Công thức I (viii)

Các keton mà có thể được dùng trong các quy trình này theo Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ V dưới đây. Axit carboxylic có công thức (i) có thể được hoạt hóa với tác nhân ngẫu hợp (ví dụ, HBTU, HATU hoặc EDC) và sau đó phản ứng với *N,O*-đimetylhyđroxylamin để tạo ra chất dẫn xuất *N*-metoxy-*N*-metylcarboxamit có công thức (ii). Sau đó, amit có công thức (ii) có thể được cho phản ứng với chất phản ứng Grignard có công thức R^1-MgX^1 (X^1 = halo) để tạo ra keton có công thức (iii). Keton có công thức (iii) này có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III để tạo ra các hợp chất có công thức I.

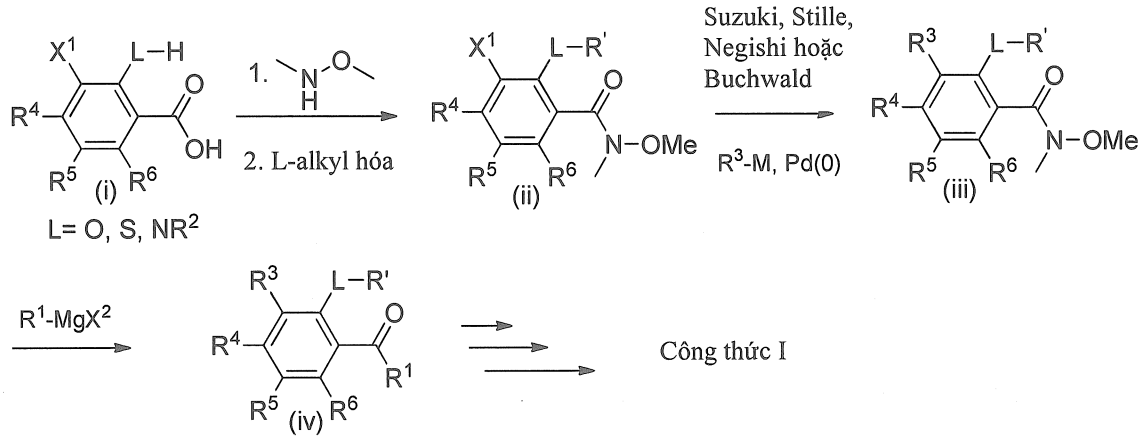
Sơ đồ V



Các keton mà có thể được dùng trong các quy trình theo Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III, cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VI dưới đây. Axit carboxylic có công thức (i) có thể được hoạt hóa với tác nhân ngẫu hợp (ví dụ, HBTU hoặc HATU) và sau đó phản ứng với *N,O*-đimet-

ylhyđroxylamin để tạo ra *N*-metoxy-*N*-metylcarboxamit. Các thiol, các phenol hoặc các amin có thể được alkyl hóa trong các điều kiện Mitsunobu (ví dụ, R'OH, DEAD, Ph_3P) hoặc các điều kiện alkyl hóa chuẩn (R'-Lg, Lg = nhóm rời chuyển) để lần lượt tạo ra các chất dẫn xuất thioete, ete hoặc alkylamin có công thức (ii). Nhóm halo có công thức (ii) (X^1 là halo) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (iii). Theo cách khác, R^3-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và bước liên hợp với hợp chất có công thức (ii) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra các amit có công thức (iii). Phản ứng của hợp chất có công thức (iii) với chất phản ứng Grignard có công thức R^1-MgX^2 (X^2 = halo) có thể tạo ra keton có công thức (iv). Keton có công thức (iv) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III để tạo ra các hợp chất có công thức I.

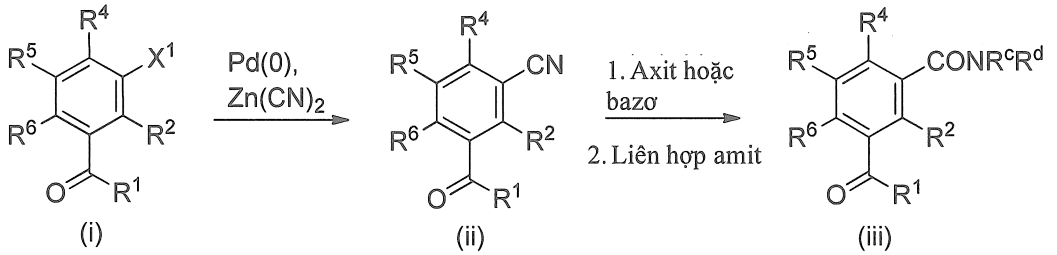
Sơ đồ VI



Các hợp chất mà có thể được dùng trong các quy trình trên các Sơ đồ I-III cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VII. Halo-keton có công thức (i) (X^1 là halo) có thể được chuyển hóa thành xyano-keton có công thức (ii) bằng cách sử dụng các điều kiện xyanat hóa chuẩn (ví dụ, Pd(0) và $Zn(CN)_2$). Bước thủy phân nhóm xyano của hợp chất có công thức (ii) trong các điều kiện axit hoặc bazơ có thể tạo ra axit carboxylic mà có thể được liên hợp với các amin bằng cách sử dụng tác nhân ngẫu hợp (ví dụ, HATU, HBTU, EDC) và các amin (HNR^cR^d) thích hợp để tạo ra amit có công thức (iii). Theo một số phương án, R^c và R^d, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắng vào có thể tùy ý đóng vòng để tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh (bằng cách đó tạo ra các hợp chất, trong đó R^3 là $C(O)R^b$, trong đó R^b là heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh). Keton của amit có công thức

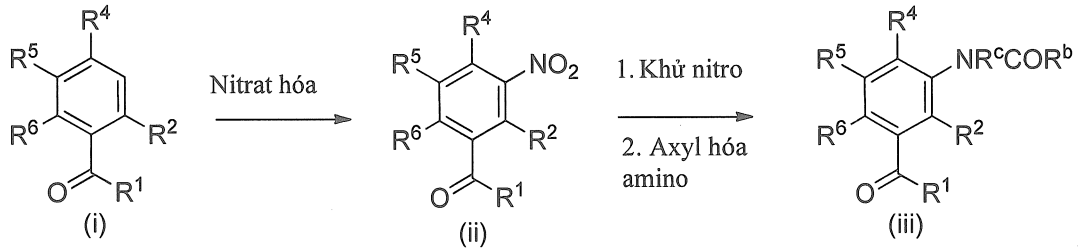
(iii) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I, II và III để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Sơ đồ VII



Các hợp chất bổ sung mà có thể được dùng trong các quy trình trên các Sơ đồ I đến III có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VIII. Keton có công thức (i) có thể được chuyển hóa thành nitro-keton có công thức (ii) trong các điều kiện nitrat hóa chuẩn (ví dụ, HNO_3). Bước khử nhóm nitro có công thức (ii) trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, Fe, Zn, H_2 trên Pd/C) có thể tạo ra hợp chất amino mà có thể được axyl hóa bằng các tác nhân axyl hóa thích hợp (ví dụ, RC=OCl, ROC=OCl, SO_2Cl, RRNC=O) để tạo ra keton có công thức (iii). Keton có công thức (iii) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III để tạo ra các hợp chất có công thức I. Theo một số phương án, R^c và R^d, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tùy ý đóng vòng để tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh (bằng cách đó tạo ra các hợp chất, trong đó R^3 là $C(O)R^b$, trong đó R^b là heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh).

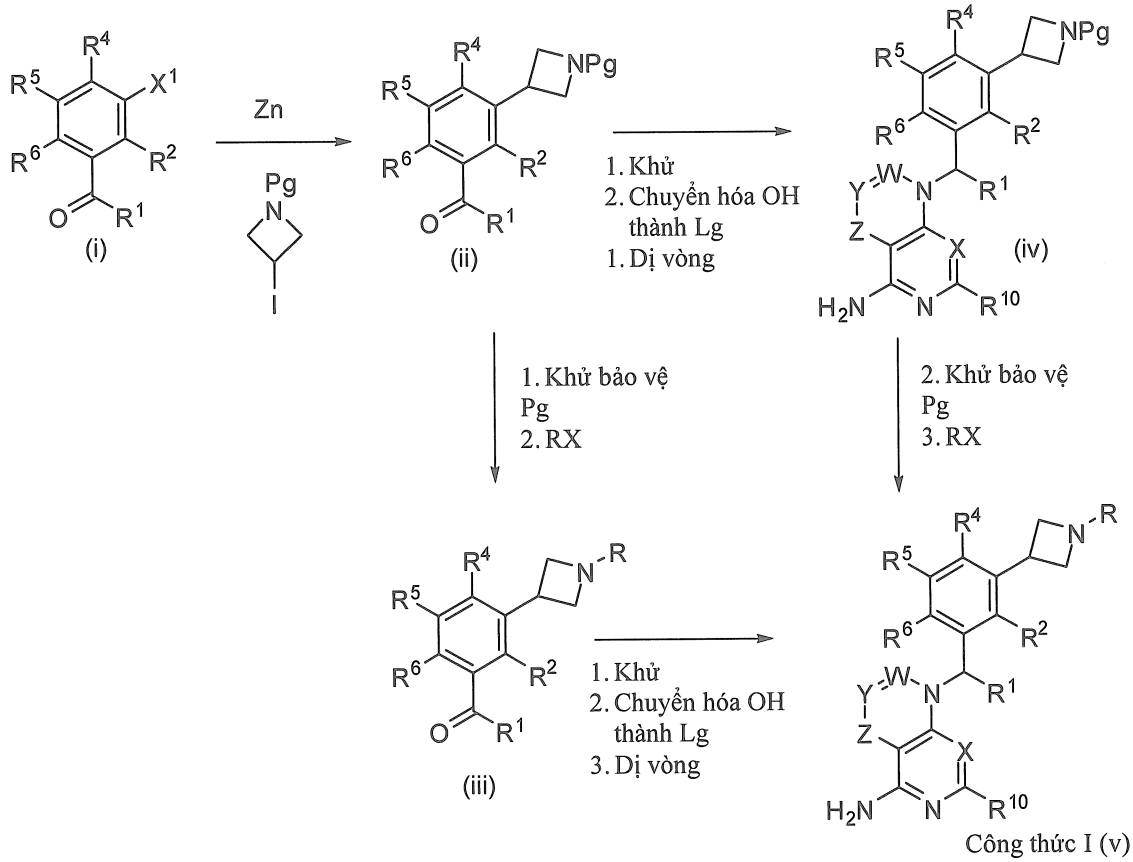
Sơ đồ VIII



Các keton mà có thể được dùng trong các quy trình theo Sơ đồ I, II và III, cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ IX dưới đây. Nhóm halo có công thức (ví dụ, X^1 = I) có công thức (i) có thể được liên hợp với chất phản ứng kẽm R^3-Zn (ví dụ, như *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat với bột vụn Zn) trong các điều kiện Knochel/Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tri-(2-furyl)phosphin và tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0) và 1,2-đibromoetan và clorotrimetylsilan) để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (ii). Azetiđin có công thức (ii) có thể khử bảo vệ (ví dụ, Pg = Boc, bằng cách sử dụng TFA) và sau đó được cho phản ứng trong các điều kiện alkyl hóa, axyl hóa hoặc amin hóa khử (ví dụ, RX như R-Br, RCOCl, $R\text{-}SO_2Cl$, RN=C=O hoặc RCHO và tác nhân khử) để tạo ra các chất dẫn xuất keton có công thức (iii) mà có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức I (v) theo các phương pháp tương tự được thể hiện trên Sơ đồ I,

Sơ đồ II, và Sơ đồ III). Theo cách khác, keton có công thức (ii) có thể được khử bằng các chất phản ứng thích hợp ($NaBH_4$ hoặc chất xúc tác CBS không đối xứng theo Corey để chủ yếu tạo ra một chất đồng phân của rượu), rượu thu được có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển (ví dụ, Lg là clorua thông qua phản ứng với xyanogen clorua hoặc mesylat thông qua phản ứng với metansulfonic anhyđrit) và sau đó clorua hoặc mesylat phản ứng với dị vòng thích hợp (ví dụ, tương tự các phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III) để tạo ra các chất dẫn xuất có công thức (iv). Nhóm bảo vệ trên amin có thể được loại ra trong các điều kiện chuẩn và sau đó được cho phản ứng trong các điều kiện alkyl hóa, axyl hóa hoặc amin hóa khử (ví dụ, RX như R-Br, RCOCl, $R\text{-}SO_2Cl$, RN=C=O hoặc RCHO và tác nhân khử) để tạo ra các hợp chất có công thức I (v).

Sơ đồ IX

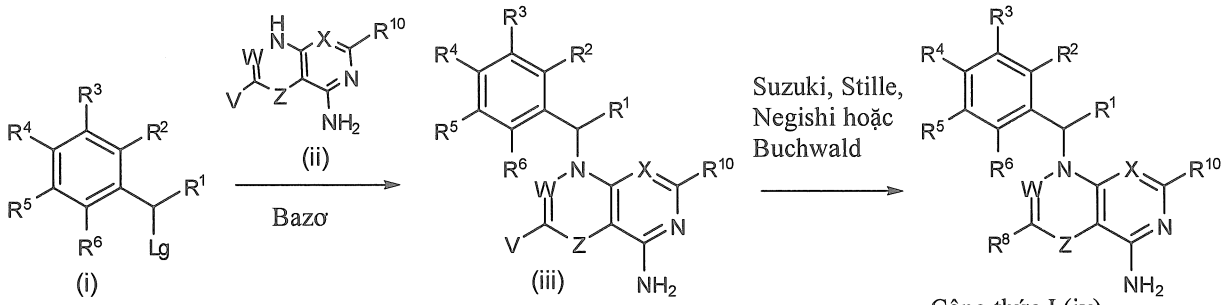


Công thức I (v)

Các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ X. Hợp chất có công thức (i) có thể được cho phản ứng với hợp chất dị vòng đã được thế halo có công thức (ii) (ví dụ, 3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin hoặc 4-amino-6-iođopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-5(8*H*)-on) trong các điều kiện kiềm (ví dụ, NaH hoặc $CsCO_3$ hoặc K_2CO_3) để tạo ra hợp chất có công thức (iii), trong đó V = Cl, Br, hoặc I. Nhóm halo của hợp chất có công thức (iii) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^8-M là $R^8\text{-}B(OH)_2$, $R^8\text{-}Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^8), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và

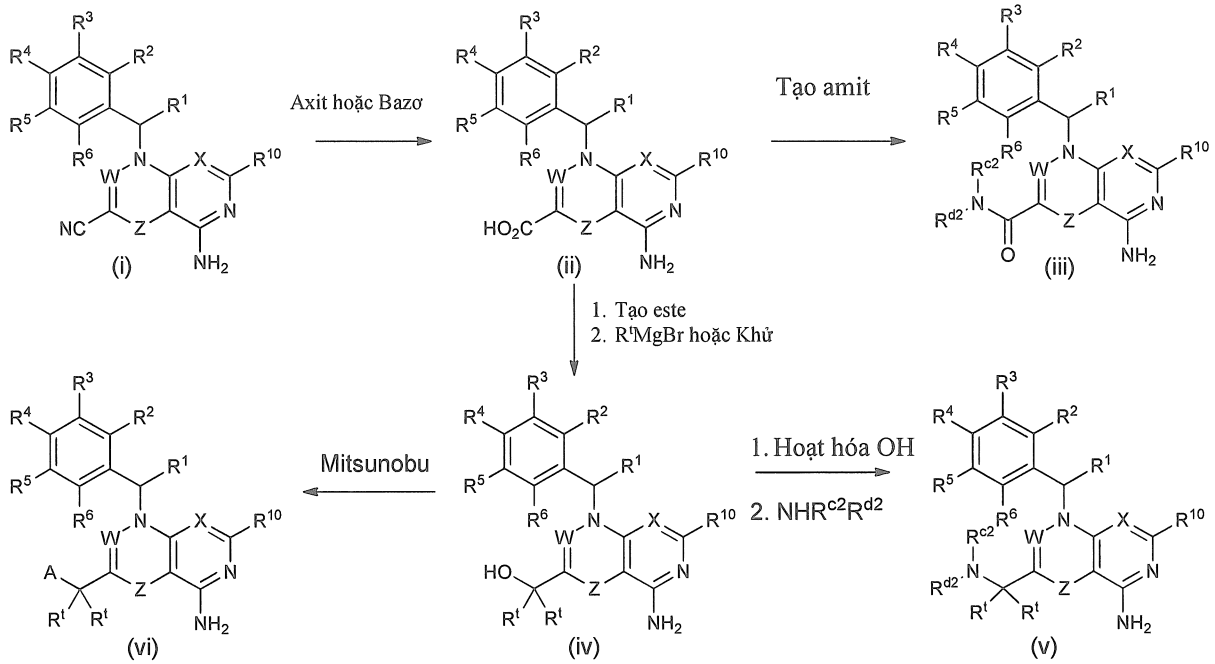
bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (iii). Theo cách khác, R^8-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và việc liên hợp với hợp chất có công thức (iii) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra các hợp chất có công thức I (iv).

Sơ đồ X



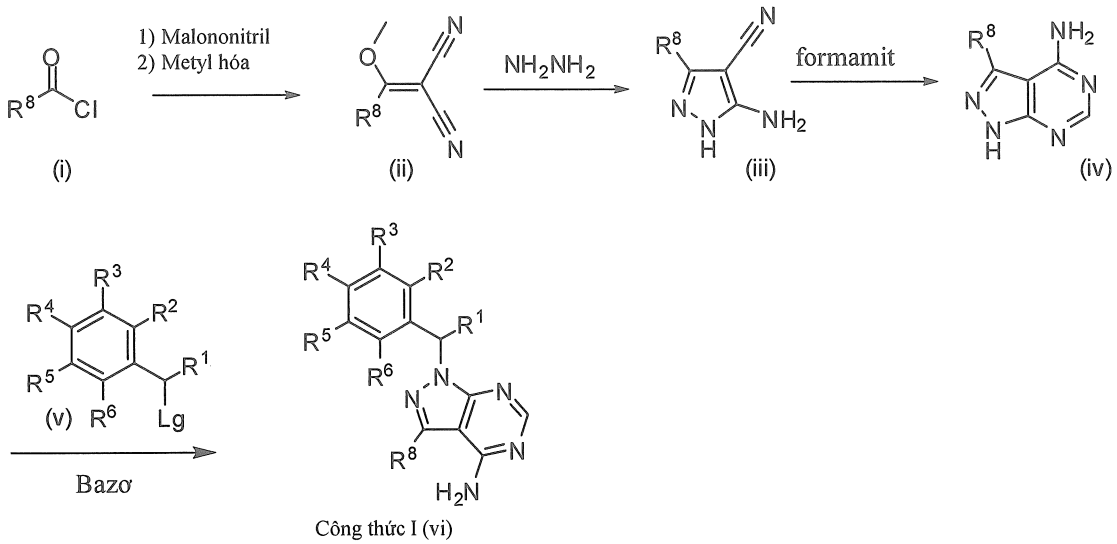
Các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ XI. Chất dẫn xuất xyano có công thức (i) có thể được thủy phân thành axit (ví dụ, với sự có mặt của axit hoặc bazơ) để tạo ra axit tương ứng có công thức (ii). Axit carboxylic có công thức (ii) có thể được liên hợp với amin (ví dụ, $HNR^{c2}R^{d2}$ là đimetylamin) có công thức (iii) bằng cách sử dụng các tác nhân liên hợp thích hợp (ví dụ, HATU, HBTU, EDC) với sự có mặt của bazơ, như TEA hoặc DIEA để tạo ra amit có công thức (iii). Axit carboxylic có công thức (ii) cũng có thể được khử thành rượu có công thức (iv), trong đó R^t = H với chất khử thích hợp (ví dụ, LAH hoặc $NaBH_4$) hoặc được chuyển hóa thành este và phản ứng với chất phản ứng Grignard (ví dụ, $R^t MgBr$) hoặc alkyllithi (ví dụ, $R^t Li$) để tạo ra rượu bậc hai hoặc rượu bậc ba có công thức (iv). Rượu có công thức (iv) có thể được hoạt hóa bằng cách chuyển hóa thành nhóm rời chuyển, như halogenua bằng cách cho phản ứng với các chất phản ứng thích hợp, như xyanogen clorua, và sau đó phản ứng với amin thích hợp (ví dụ, $HNR^{c2}R^{d2}$) để tạo ra các hợp chất có công thức I (v). Theo cách khác, rượu có công thức (iv) có thể được cho phản ứng trong các điều kiện Mitsunobu (ví dụ, với sự có mặt của DEAD, triphenylphosphin và hợp chất A (ví dụ, phenol hoặc heteroaryl mang NH, ví dụ imiđazol) để tạo ra các hợp chất có công thức I (vi). Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ dễ dàng nhận thấy các cải biến khác, bắt đầu từ các hợp chất được thể hiện trên Sơ đồ XI (ví dụ, este hóa rượu, v.v.).

Sơ đồ XI



Hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp từ axit clorua hợp chất có công thức (i) như được minh họa trên Sơ đồ XII. Việc ngưng tụ axit clorua (i) với malononitril với sự có mặt của bazơ, như natri hyđrua, có thể tạo ra chất trung gian đixyanoenol, mà có thể được metyl hóa tại vị trí *O* bằng chất phản ứng thích hợp, như đimetyl sulfat với sự có mặt của bazơ thích hợp, như natri bicacbonat, để tạo ra enol ete có công thức (ii). Phản ứng của enol ete có công thức (ii) với hyđrazin đihyđro-clorua với sự có mặt của bazơ thích hợp, như trietylamin, có thể tạo ra hợp chất pyrazol có công thức (iii). Sau đó hợp chất pyrazol có công thức (iii) có thể được cho phản ứng với formamit để tạo ra pyrazolopyrimiđin có công thức (iv). Cuối cùng, hợp chất có công thức (iv) có thể được cho phản ứng với hợp chất thích hợp mang nhóm rời chuyển có công thức (v) trong các điều kiện kiềm để tạo ra hợp chất có công thức I (vi).

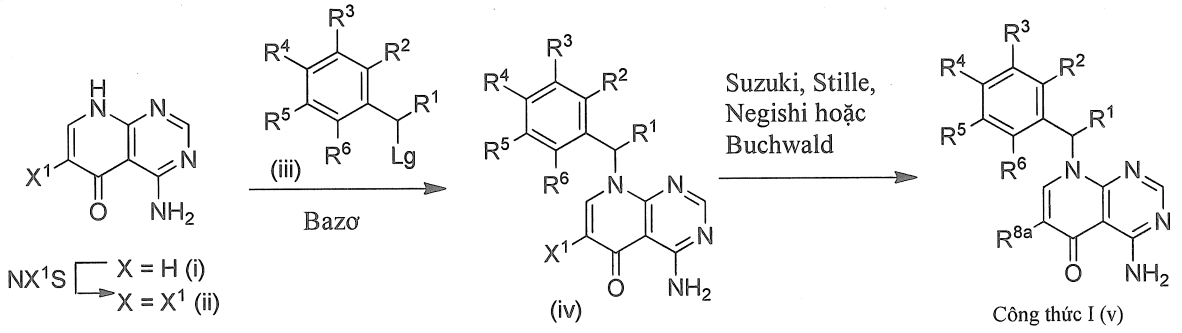
Sơ đồ XII



Công thức I (vi)

Các hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp từ 4-aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-5(8*H*)-on có công thức (i) hiện có. Việc halogen hóa hợp chất có công thức (i) bằng các chất phản ứng thích hợp, như *N*-halo sucxinamit (NX^1S, khi X^1 = Cl, Br hoặc I) có thể tạo ra hợp chất halo tương ứng có công thức (ii). Phản ứng của chất dẫn xuất halo có công thức (ii) với hợp chất có công thức (iii) mang nhóm rời chuyển với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, điisopropyletylamin) có thể tạo ra hợp chất có công thức (iv). Hợp chất halo có công thức (iv) có thể được liên hợp với R^{8a}-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^{8a}-M là R^{8a}-$B(OH)_2$, R^{8a}-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^{8a}), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (iii). Theo cách khác, R^{8a}-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và việc liên hợp với hợp chất có công thức (iii) được thực hiện bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra các hợp chất có công thức I (v).

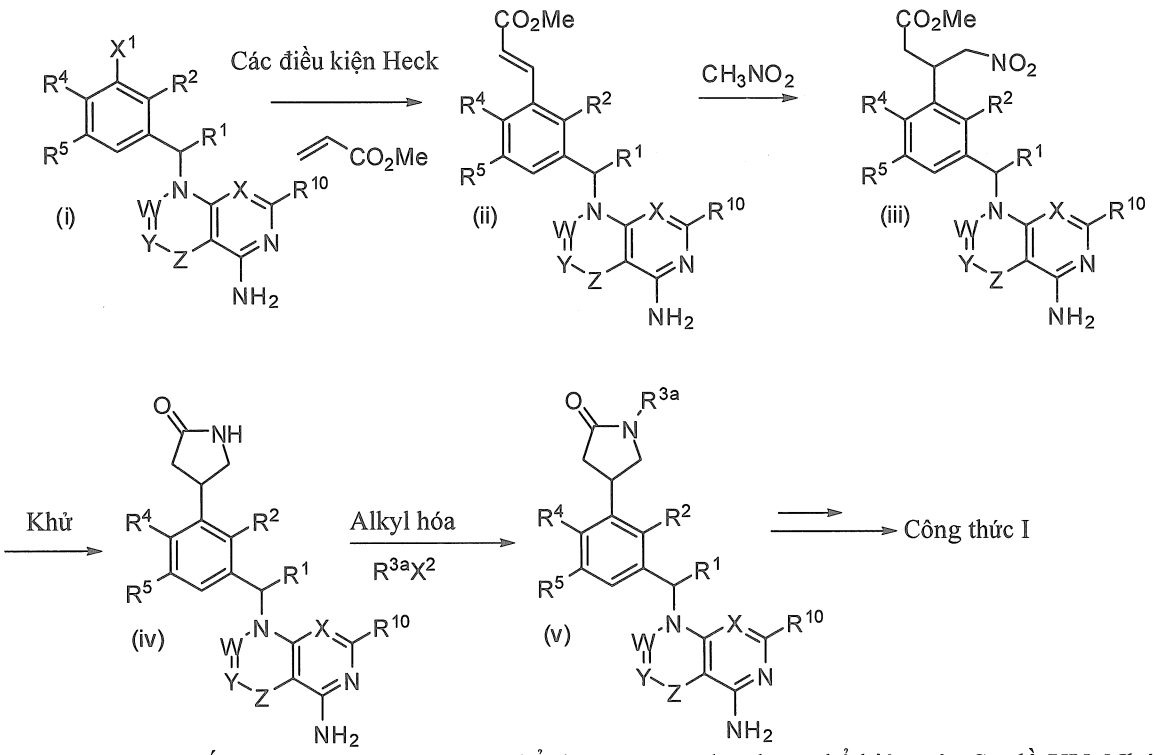
Sơ đồ XIII



Công thức I (v)

Các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ XIV. Nhóm halo, X^1, của hợp chất có công thức (i) có thể được liên hợp với alken (ví dụ, acrylat hoặc acrylamit) trong các điều kiện Heck chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(II), như palađi axetat) để tạo ra alken có công thức (ii). Phản ứng của alken có công thức (ii) với nitrometan với sự có mặt của DBU có thể tạo ra chất dẫn xuất nitro có công thức (iii) mà có thể được khử trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, $NiCl_2/NaBH_4$) để tạo ra amin tự do mà đóng vòng để tạo ra lactam có công thức (iv). Lactam có thể được alkyl hóa trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, R^{3a}-X^2, khi X^2 = halo, với sự có mặt của bazơ, như TEA hoặc NaH) để tạo ra *N*-alkyl-lactam có công thức (v). Các hợp chất có công thức (v), và pyroliđin thu được từ việc khử lactam có công thức (v) bằng các tác nhân khử thích hợp, như $LiAlH_4$, có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức I bằng cách áp dụng các điều kiện đã được bộc lộ trên Sơ đồ I, Sơ đồ II và Sơ đồ III.

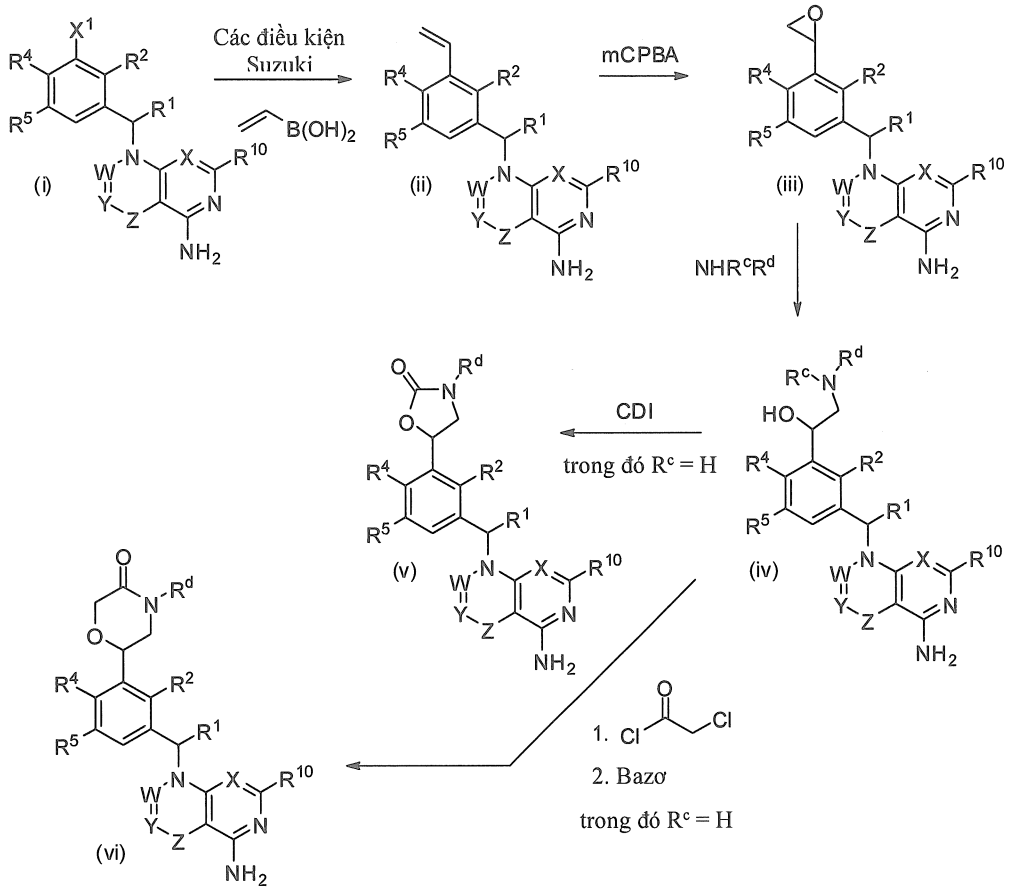
Sơ đồ XIV



Các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ XV. Nhóm halo X^1 của hợp chất có công thức (i) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là $R^3B(OH)_2$; nguyên liệu ban đầu không giới hạn thích hợp để tạo ra R^3-M được thể hiện trên Sơ đồ XII) trong các điều kiện Suzuki chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác palađi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0)) để tạo ra alken có công thức (ii). Việc epoxi hóa alken có công thức (ii) bằng *m*CPBA có thể tạo ra epoxit có công thức (iii) mà có thể được cho phản ứng với amin bậc hai hoặc amin bậc nhất (amin = NHR^cR^d; R^c = H đối với amin bậc nhất) để tạo ra amino các hợp chất có công thức (iv). Các chất dẫn xuất amin bậc hai hoặc các chất dẫn xuất amin bậc ba có công thức (iv) có thể được cho phản ứng tiếp với carbonylđiamiđazol hoặc phosgen để

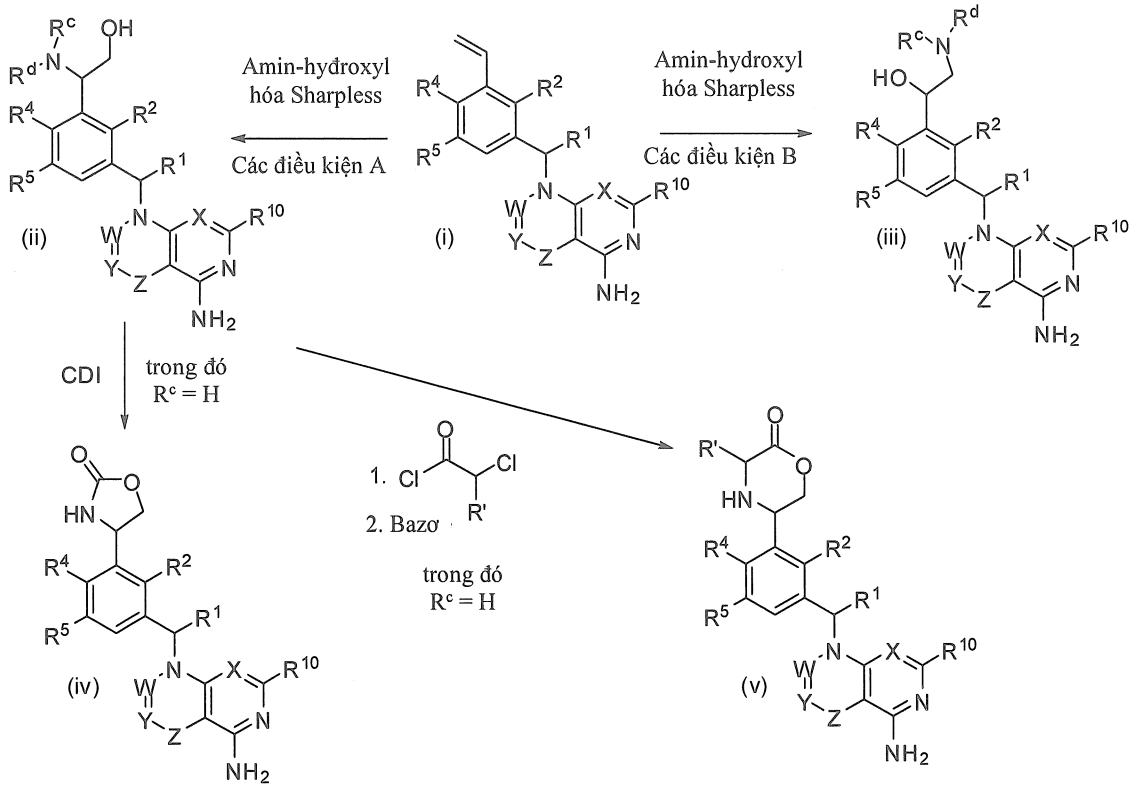
tạo ra oxazoliđinon có công thức (v) hoặc axetyl-halogenua (ví dụ, clo-axetylclorua với sự có mặt của bazơ, như TEA) để tạo ra chất dẫn xuất *N*-axyl mà có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất morpholinon có công thức (vi) khi được xử lý bằng bazơ (ví dụ, NaH). Các hợp chất có công thức (iv, v, và vi) có thể khử bảo vệ bằng cách áp dụng các điều kiện chuẩn (ví dụ, các hợp chất được bảo vệ bằng THP các nhóm có thể được xử lý bằng axit, như TFA hoặc HCl) để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Sơ đồ XV



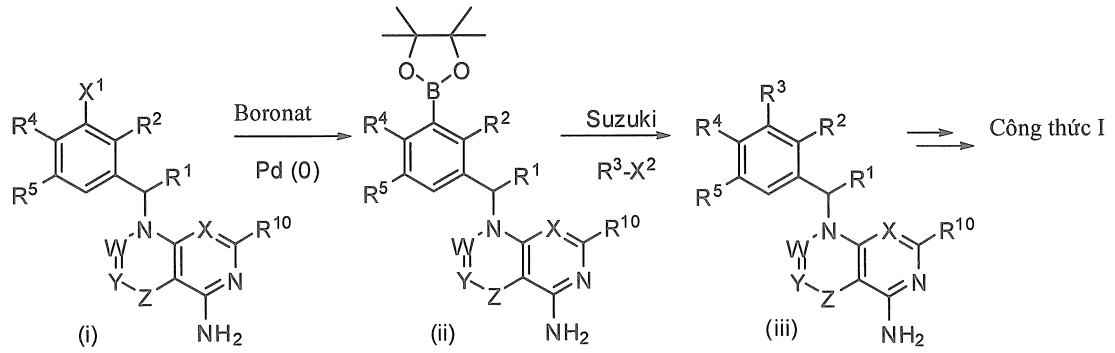
Các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ XVI. Quy trình amino-hyđroxyl hóa Sharpless đối với alken có công thức (i) trong các điều kiện thích hợp (A hoặc B, như đã được bộc lộ trong *JACS*, 2001, 123(9), 1862-1871 và *J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372) có thể tạo ra chất đồng phân amino-hyđroxy có công thức (ii) hoặc công thức (iii). Các hợp chất có công thức (ii) và công thức (iii) có thể được cho phản ứng với carbonyliđiamiđazol hoặc phosgen để tạo ra oxazoliđinon có công thức (iv), hoặc axetyl-halogenua (ví dụ, clo-axetylclorua với sự có mặt của bazơ, như TEA) để tạo ra chất dẫn xuất *N*-axyl mà có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất morpholinon có công thức (v) khi được xử lý bằng bazơ (ví dụ, NaH). Chất đồng phân amino-hyđroxy khác có công thức (iii) có thể được chuyển hóa thành các chất dẫn xuất oxazoliđinon và các chất dẫn xuất morpholinon như được thể hiện trên Sơ đồ XV.

Sơ đồ XVI



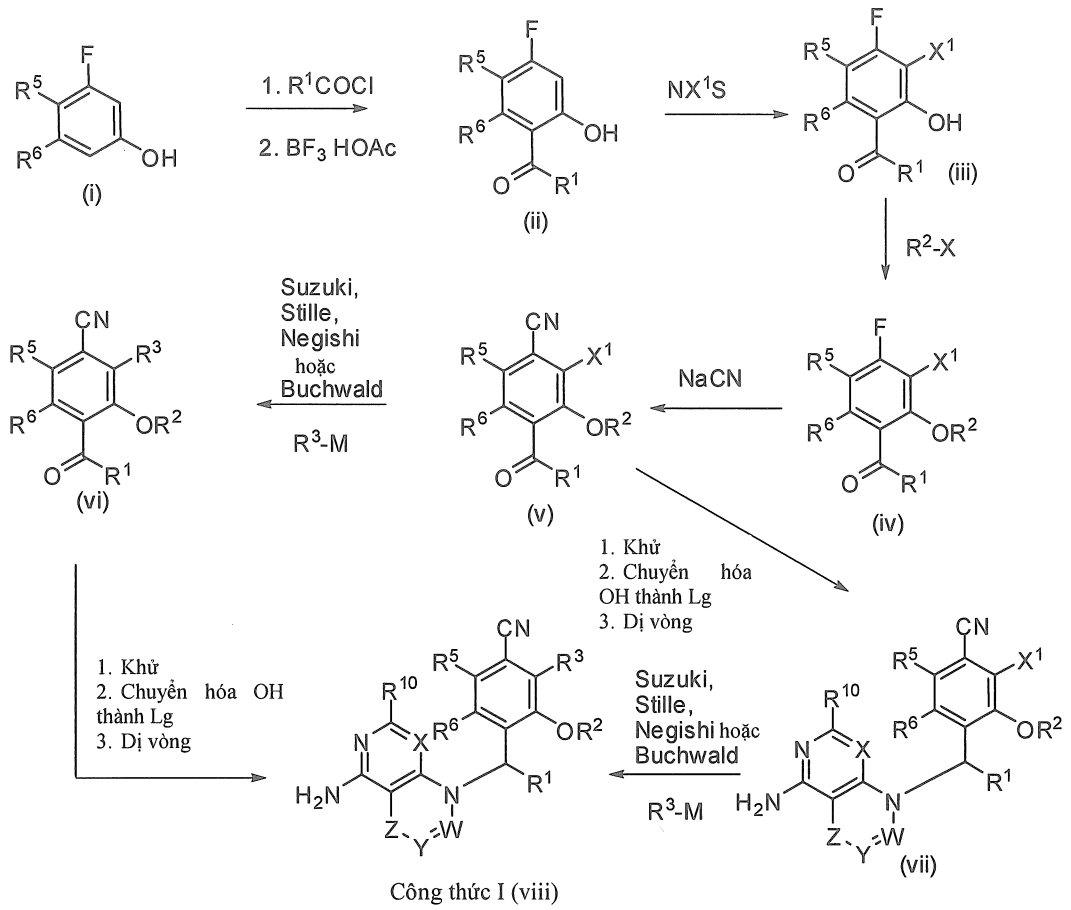
Các hợp chất có công thức I có thể được tổng hợp như được thể hiện trên Sơ đồ XVII. Nhóm halo có công thức (ví dụ, X^1 = Cl, Br, I) của hợp chất có công thức (i) có thể được chuyển hóa thành boronat este có công thức (ii) trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, boronat este hình tháp nhọn với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)). Boronat có công thức (ii) có thể được cho phản ứng với arylhalogenua hoặc heteroarylhalogenua (ví dụ, R^3-X^2) trong các điều kiện Suzuki (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ, như Na_2CO_3) để tạo ra hợp chất có công thức (iii). Hợp chất có công thức (iii) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức I bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng đã được bộc lộ trên Sơ đồ I, Sơ đồ II hoặc Sơ đồ III.

Sơ đồ XVII



Các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 = F hoặc CN, có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ XVIII. Hợp chất có công thức (i) có thể được axyl hóa bằng chất phản ứng axyl hóa thích hợp (ví dụ, R^1-COCl) để tạo ra este mà có thể được bố trí lại trong các điều kiện axit Lewis (ví dụ, phức BF_3/HOAc) để tạo ra keton có công thức (ii). Keton có công thức (ii) có thể được halogen hóa với *N*-clorosucxinamit, *N*-bromosucxinamit hoặc *N*-iođosucxinamit để tạo ra phenol có công thức (iii), trong đó X^1 = Cl, Br, hoặc I. Hợp chất có công thức (iii) có thể được alkyl hóa (ví dụ, R^2-X và bazơ, như NaH hoặc Na_2CO_3; hoặc trong các điều kiện Mitsunobu) để tạo ra ete có công thức (iv). Nhóm flo của hợp chất có công thức (iv) có thể được thay thế (ví dụ, bằng NaCN hoặc KCN) để tạo ra chất dẫn xuất xyano có công thức (v). Nhóm halo có công thức (v) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (vi). Theo cách khác, R^3-M có thể là amin vòng (trong đó M là H và đã được gắn vào nguyên tử nitơ của amin) và liên hợp với hợp chất có công thức (v) bằng cách làm nóng trong bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra keton có công thức (vi). Việc khử keton có công thức (vi) bằng chất phản ứng thích hợp, như natri tetrahyđroborat hoặc chất phản ứng Corey CBS có thể tạo ra rượu mà có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất mang nhóm rời chuyển, (ví dụ, Lg là clorua thông qua phản ứng với xyanogen clorua hoặc mesylat thông qua phản ứng với metansulfonic anhyđrit) và sau đó phản ứng với dị vòng thích hợp (ví dụ, 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin hoặc 4-aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-5(8*H*)-on) trong các điều kiện kiềm (ví dụ, NaH hoặc $CsCO_3$ hoặc K_2CO_3) để tạo ra hợp chất có công thức I (viii). Theo cách khác, hai bước cuối cùng có thể được nghịch chuyển sao cho keton có công thức (v) có thể được khử để tạo ra rượu mà được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển và trước tiên được thế bằng dị vòng và sau đó bước liên hợp Suzuki, Stille, Negishi hoặc Buchwald được thực hiện để tạo ra các hợp chất có công thức I (viii). Các chất dẫn xuất chứa flo (iv) cũng có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức I bằng cách loại bỏ bước xyanat hóa trên Sơ đồ XVIII.

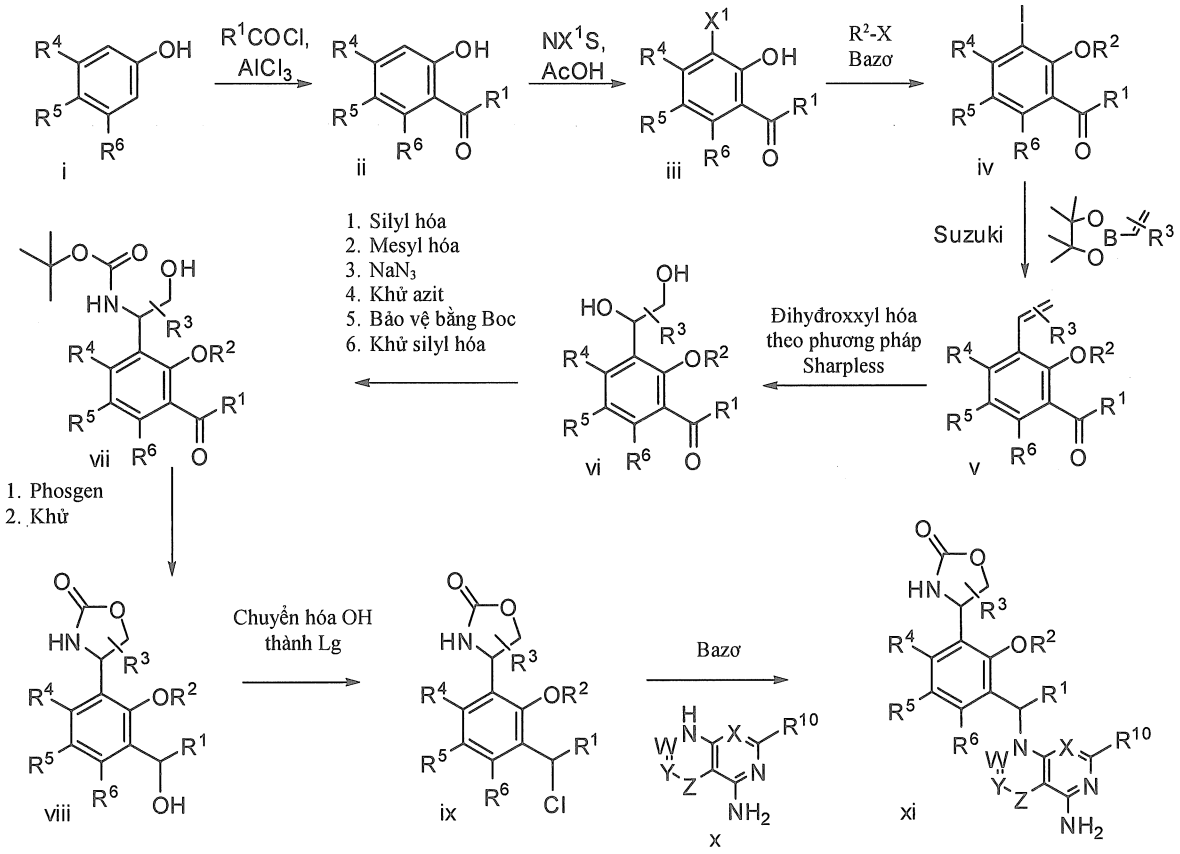
Sơ đồ XVIII



Các hợp chất có công thức I cũng có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ XIX. Hợp chất có công thức (i) có thể được axyl hóa bằng chất phản ứng axyl hóa thích hợp (ví dụ, R^1-COCl) để tạo ra este mà có thể được bố trí lại trong các điều kiện axit Lewis (ví dụ, $AlCl_3$ hoặc phức BF_3/HOAc) để tạo ra keton có công thức (ii). Việc halogen hóa keton (ii) bằng cách sử dụng NX^1S (ví dụ, NX^1S = *N*-clorosucxinamit, *N*-bromosucxinamit hoặc *N*-iođosucxinamit) có thể tạo ra hợp chất có công thức (iii), khi X^1 = Cl, Br, hoặc I. Phenol có thể được chuyển hóa thành ete có công thức (iv) bằng cách áp dụng các điều kiện chuẩn (ví dụ, bazơ vô cơ, như K_2CO_3, và alkyl halogenua, như Et-I). Nhóm halo của hợp chất có công thức (iv) có thể được liên hợp với R^3-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, R^3-M là R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$, hoặc Zn-R^3 và R^3 là olefin được thế hoặc olefin không được thế, như vinyl) trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(tri-phenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (v). Tiếp đó, alken này có thể được đihyđroxyl hóa bằng cách sử dụng các điều kiện Sharpless để tạo ra điol có công thức (vi). Việc làm gia tăng một chất đồng phân đối ảnh của rượu bậc hai có thể đạt được bằng cách áp dụng các phương pháp đihyđroxyl hóa Sharpless bất đối xứng chuẩn. Rượu bậc hai này có thể được chuyển hóa thành amin được bảo vệ bằng N-Boc theo quy trình

gồm 6 bước (ví dụ, bảo vệ silyl (ví dụ, TBS-Cl và DIEA) của rượu bậc nhất, mesyl hóa rượu bậc hai, thế mesylat bằng NaN_3, khử azit bằng Ph_3P, bảo vệ bằng Boc đối với amin bậc nhất thu được và sau đó khử bảo vệ đối với nhóm bảo vệ silyl trên rượu bậc nhất này bằng TBAF) để tạo ra rượu amino có công thức (vii). Rượu amino có công thức (vii) có thể được chuyển hóa thành oxazoliđinon bằng cách xử lý bằng phosgen và tiếp theo khử keton bằng chất phản ứng thích hợp, như natri tetrahyđroborat hoặc natri bohyđrua, có thể tạo ra rượu có công thức (viii) mà có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất mang nhóm rời chuyển (ix) (ví dụ, Lg là clorua thông qua phản ứng với xyanogen clorua hoặc mesylat thông qua phản ứng với metansulfonic anhyđrit). Cuối cùng, hợp chất có công thức (ix) có thể được cho phản ứng với dị vòng thích hợp có công thức (x) (ví dụ, 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimiđin-4-amin hoặc 4-aminopyriđo[2,3-*d*]pyrimiđin-5(8*H*)-on) trong các điều kiện kiềm (ví dụ, NaH hoặc Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3) để tạo ra hợp chất có công thức I (xi).

Sơ đồ XIX



Các phương pháp

Các hợp chất theo sáng chế có thể điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều kinaza khác nhau kể cả, ví dụ, các phosphoinositit 3-kinaza (PI3K). Thuật ngữ "điều biến" được dùng để chỉ khả năng làm tăng hoặc làm giảm hoạt tính của một hoặc nhiều thành viên của họ PI3K. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong các phương pháp điều biến PI3K bằng cách cho PI3K tiếp xúc

với một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ hoặc các dược phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động như các chất ức chế của một hoặc nhiều PI3K. Theo phương án khác nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều biến hoạt tính của PI3K ở cá thể có nhu cầu điều biến thụ thể bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng có tác dụng điều biến. Theo một số phương án, việc điều biến mang tính ức chế.

Vì sự sinh trưởng và sống sót của tế bào ung thư chịu tác động của nhiều chu trình phát tín hiệu, nên giải pháp theo sáng chế có thể được áp dụng để điều trị các tình trạng bệnh đặc trưng bởi kinaza đột biến kháng thuốc. Ngoài ra, các chất ức chế kinaza khác nhau, thể hiện các lựa chọn ưu tiên khác nhau giữa các kinaza mà chúng điều biến hoạt tính, có thể được dùng kết hợp. Cách này có thể có hiệu quả cao trong việc điều trị các tình trạng bệnh bằng cách hướng đích nhiều chu trình phát tín hiệu, làm giảm khả năng kháng thuốc xuất hiện ở tế bào, và giảm độc tính của việc điều trị bệnh.

Các kinaza mà các hợp chất theo sáng chế liên kết và/hoặc điều biến (ví dụ, ức chế) bao gồm thành viên bất kỳ thuộc họ PI3K. Theo một số phương án, PI3K này là PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, hoặc PI3Kδ. Theo một số phương án, PI3K này là PI3Kγ hoặc PI3Kδ. Theo một số phương án, PI3K này là PI3Kγ. Theo một số phương án, PI3K này là PI3Kδ. Theo một số phương án, PI3K này bao gồm đột biến. Đột biến có thể là thay thế một axit amin cho một axit amin khác, hoặc xóa bỏ một hoặc nhiều axit amin. Theo các phương án này, đột biến có thể có mặt trong miền kinaza của PI3K.

Theo một số phương án, nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế được dùng để ức chế hoạt tính của một kinaza (ví dụ, PI3Kγ hoặc PI3Kδ).

Theo một số phương án, nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế được dùng để ức chế nhiều hơn một kinaza, như ít nhất hai kinaza (ví dụ, PI3Kγ và PI3Kδ).

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng kết hợp với chất ức chế kinaza khác để ức chế hoạt tính của một kinaza (ví dụ, PI3Kγ hoặc PI3Kδ).

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng kết hợp với chất ức chế kinaza khác để ức chế các hoạt tính của nhiều hơn một kinaza (ví dụ, PI3Kγ hoặc PI3Kδ), như ít nhất hai kinaza.

Các hợp chất theo sáng chế có thể mang tính chọn lọc. Thuật ngữ "chọn lọc" được dùng có nghĩa là hợp chất này liên kết với hoặc ức chế một kinaza lần lượt với ái lực hoặc hiệu lực cao hơn so với ít nhất một kinaza khác. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với PI3Kγ hoặc PI3Kδ hơn là đối với PI3Kα và/hoặc PI3Kβ. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với PI3Kδ (ví dụ, hơn là đối với PI3Kα, PI3Kβ và PI3Kγ). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với PI3Kγ (ví dụ, hơn là đối với PI3Kα, PI3Kβ và PI3Kδ). Theo một số phương án, mức độ chọn lọc có thể ít nhất là gấp 2 lần, 5 lần, 10 lần, ít nhất gấp 20 lần, ít nhất gấp 50 lần, ít nhất gấp 100 lần, ít nhất gấp 200 lần, ít nhất gấp 500 lần hoặc ít nhất gấp 1000 lần. Mức độ chọn lọc có thể được đo theo các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, mức độ chọn lọc

có thể được thử ở nồng độ ATP K_m của từng enzym. Theo một số phương án, độ chọn lọc của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định theo các thử nghiệm tế bào liên quan đến hoạt tính của PI3K kinaza.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến kinaza (như PI3K) ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách cho cá thể có nhu cầu điều trị đó dùng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của chúng với lượng hoặc liều hữu hiệu điều trị bệnh. Bệnh có liên quan đến PI3K có thể bao gồm bệnh, rối loạn bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp được liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PI3K, bao gồm hiện tượng biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Theo một số phương án, bệnh này có thể có liên quan với Akt (protein kinaza B), đích của rapamyxin ở động vật có vú (mTOR), hoặc kinaza phụ thuộc phosphoinositit 1 (PDK1). Theo một số phương án, bệnh có liên quan đến mTOR có thể là bệnh viêm, chứng xơ vữa động mạch, bệnh vảy nến, chứng tái phát hẹp, phì đại tuyến tiền liệt lành tính, các rối loạn ở xương, bệnh viêm tụy, sự tạo mạch, bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, chứng xơ vữa động mạch, bệnh viêm khớp, miễn dịch học các rối loạn, bệnh thận, hoặc bệnh ung thư. Bệnh có liên quan đến PI3K còn có thể bao gồm bệnh, rối loạn bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà có thể được phòng ngừa, làm giảm, hoặc được chữa bằng cách điều biến hoạt tính của PI3K. Theo một số phương án, bệnh này khác biệt ở hoạt tính bất thường của PI3K. Theo một số phương án, bệnh này khác biệt ở PI3K đột biến. Theo các phương án này, đột biến này có thể có mặt trong miền kinaza của PI3K.

Các ví dụ về các bệnh có liên quan đến PI3K bao gồm các bệnh miễn dịch liên quan đến hệ thống bao gồm, ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh luput, hoặc bệnh viêm liên quan đến các hệ nêu trên.

Các ví dụ khác nữa về các bệnh có liên quan đến PI3K bao gồm các bệnh ung thư như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư não, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, hoặc bệnh ung thư máu.

Theo một số phương án, bệnh ung thư máu là bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML) hoặc bệnh bạch cầu mãn dòng tủy (CML), hoặc u bạch huyết tế bào B.

Các ví dụ khác nữa về các bệnh có liên quan đến PI3K bao gồm phổi các bệnh như tổn thương phổi cấp tính (acute lung injury - ALI) và hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS).

Các ví dụ khác nữa về các bệnh có liên quan đến PI3K bao gồm bệnh viêm xương khớp mãn tính, chứng tái phát hẹp, chứng xơ vữa động mạch, các rối loạn ở xương, bệnh viêm khớp, bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, bệnh vảy nến, phì đại tuyến tiền liệt lành tính, bệnh viêm, tạo mạch, bệnh viêm tụy, bệnh thận, bệnh viêm ruột, chứng nhược cơ nặng, bệnh xơ cứng rải rác, hoặc hội chứng Sjögren, và các bệnh tương tự.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc đưa các gốc đã được chỉ định lại với nhau trong hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, việc cho PI3K "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có PI3K, dùng hợp chất theo sáng chế cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm đã được tinh chế chứa PI3K.

Thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân"được dùng trong bản mô tả này, sử dụng thay thế nhau, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị đang được mong muốn ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người theo nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc. Theo một số phương án, liều lượng của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của chúng, sử dụng cho bệnh nhân hoặc cá thể là khoảng 1mg đến 2g, khoảng 1mg đến 1000mg, khoảng 1mg đến 500mg, khoảng 1mg đến 100mg, khoảng 1mg đến 50mg, hoặc khoảng 50mg đến 500mg.

Các thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" được dùng trong bản mô tả này để chỉ một hoặc nhiều mục đích trong số các mục đích (1) phòng ngừa bệnh; ví dụ, phòng ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng chưa có hoặc chưa biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh; (2) ức chế bệnh; ví dụ, việc ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang có hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học); và (3) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang có hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là làm đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Điều trị kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung, ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu, các tác nhân chống viêm, các steroit, các chất ức chế miễn dịch, cũng như Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK (ví dụ, JAK1 hoặc JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK,Akt mTOR, PIM, và AKT (ví dụ, AKT1, AKT2, hoặc AKT3) các chất ức chế kinaza, ví dụ, các chất đã được bộc lộ trong WO2006/056399, hoặc các tác nhân khác như, các kháng thể có tác dụng điều trị bệnh có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh có liên quan đến PI3K, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh lý. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được cho bệnh nhân dùng đồng thời hoặc lần lượt.

Các kháng thể làm ví dụ để sử dụng kết hợp điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Trastuzumab (ví dụ, kháng HER2), Ranibizumab (ví dụ, kháng VEGF-A), Bevacizumab (tên thương

mại Avastin, ví dụ kháng VEGF, Panitumumab (ví dụ, kháng EGFR), Cetuximab (ví dụ, kháng EGFR), Rituxan (kháng CD20) và các kháng thể hướng đến c-MET.

Một hoặc nhiều tác nhân trong số các tác nhân sau có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế và được thể hiện làm danh mục không mang tính giới hạn: tác nhân kìm hãm tế bào, cisplatin, đoxorubixin, taxoter, taxol, etoposit, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, đoxetaxel, epothilon, tamoxifen, 5-floraxil, metoxtrexat, temozolomit, xyclophosphamit, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, các kháng thể đối với EGFR, Gleevec™, intron, ara-C, ađriamyxin, cytoxan, gemxitabin, mù tạt Uraxil, Chlormethin, Ifosfamit, Melphalan, Clorambuxil, Pipobroman, Trietylenmelamin, Trietylenthiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozoxin, Dacarbazin, Floxuriđin, Xytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fluđarabin phosphat, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™, Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomyxin, Đactinomyxin, Đaunorubixin, Đoxorubixin, Epirubicin, Iđarubixin, Mithramyxin, Deoxycoformyxin, Mitomyxin-C, L-Asparaginaza, Teniposit 17.alpha.-Ethinylestrađiol, Đietylstilbestrol, Testosteron, Pređnison, Fluoxymesteron, Dromostanolon propionat, Testolacton, Megestrolaxetat, Metylpređnisolon, Metyltestosteron, Pređnisolon, Triamxinolon, clorotrianisen, Hyđroxyprogesteron, Aminoglutethimit, Estramustin, Medroxyprogesteronaxetat, Leuprolit, Flutamit, Toremifen, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hyđroxyure, Amsacrin, Procarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, Anastrazol, Letrazol, Capexitabin, Reloxafin, Droloxafin, Hexametylmelamin, Avastin, herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbin, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Thiotepa, Altretamin, Melphalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestan, Fulvestrant, Ifosfomit, Rituximab, C225, Campath, Clofarabin, cladribin, aphidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezaxitabin, Sml1, fluđarabin, pentostatin, triapin, didox, trimiđox, amidox, 3-AP, MDL-101,731, và bendamustin (Treanda).

Các tác nhân hóa trị liệu làm ví dụ bao gồm các chất ức chế proteosom (ví dụ, bortezomib), thaliđomit, revlimit, và các tác nhân phá hủy ADN như melphalan, đoxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, etoposit, carmustin, và các chất tương tự.

Các steroit làm ví dụ bao gồm coriticosteroit như đexamethason hoặc pređnison.

Các chất ức chế Bcr-Abl làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và muối dược dụng của nó, thuộc các thế hệ và các loại đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 5,521,184, WO 04/005281, và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/578,491.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120.

Các chất ức chế RAF thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 00/09495 và WO 05/028444.

Các chất ức chế FAK thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402.

Các chất ức chế mTOR thích hợp làm ví dụ bao gồm các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, như đã được bộc lộ trong WO 2011/025889.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác, bao gồm imatinib, đặc biệt là để điều trị các bệnh nhân kháng imatinib hoặc chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân hóa trị liệu trong việc điều trị bệnh ung thư, như đa u tủy, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp ứng với riêng tác nhân hóa trị liệu, mà không làm tăng các tác dụng độc của nó. Các ví dụ về các dược chất bổ sung được dùng để điều trị đa u tủy, ví dụ, có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, melphalan, melphalan và prednison [MP], đoxorubixin, đexamethason, và Velcade (bortezomib). Các tác nhân bổ sung khác nữa được dùng để điều trị đa u tủy bao gồm các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Các tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng là mong muốn khi kết hợp chất ức chế PI3K theo sáng chế với tác nhân bổ sung. Hơn thế nữa, tính kháng của các tế bào đa u tủy đối với các tác nhân như đexamethason có thể là thuận nghịch khi điều trị bằng chất ức chế PI3K theo sáng chế. Các tác nhân có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế ở dạng liều đơn hoặc liều liên tục, hoặc các tác nhân có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt ở dạng các liều riêng rẽ.

Theo một số phương án, corticosteroit như đexamethason được cho bệnh nhân dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, trong đó đexamethason được dùng theo từng đợt chứ không phải liên tục.

Theo một số phương án khác, việc kết hợp các hợp chất theo sáng chế với các dược chất để điều trị bệnh khác có thể được cho bệnh nhân dùng trước khi, trong khi, và/hoặc sau khi ghép tủy hoặc cấy tế bào gốc.

Các dược phẩm và các dạng liều

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng các dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị cục bộ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy bao gồm trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm trong khoang màng bụng bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, dùng qua đường nội tủy mạc hoặc dùng trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể, ví dụ, bằng cách bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các

chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua da, các loại dầu bôi, các loại nước xức, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, các nền trong nước, nền bột hoặc nền dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn. Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm mà chứa hoạt chất là hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (các tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này là thích hợp để dùng khu trú. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Nếu tá dược được dùng làm chất pha loãng, thì nó có thể là chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cồn ngọt, các loại huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền, và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất là hầu như không hòa tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn rây cỡ 200. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, thì cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ khoảng rây cỡ 40.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách áp dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp đối với việc bào chế viên nén và cho các dạng chế phẩm khác. Đã được nghiền mịn (hạt có kích thước nano) các chế phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acaxia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyroliđon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn bao gồm: các tác nhân làm trơn như talc, magie stearat, và dầu khoáng; các tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và propylhyđroxy-benzoat; các chất tạo ngọt; và các tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho tạo ra giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi dùng cho bệnh nhân bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 1000mg (1g), thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều duy nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa 5mg đến 50mg hoạt chất. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rằng phương án này bao gồm các dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 10mg, khoảng từ 10mg đến 15mg, khoảng từ 15mg đến 20mg, khoảng từ 20mg đến 25mg, khoảng từ 25mg đến 30mg, khoảng từ 30mg đến 35mg, khoảng từ 35mg đến 40mg, khoảng từ 40mg đến 45mg, hoặc khoảng từ 45mg đến 50mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa 50mg đến 500mg hoạt chất. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rằng phương án này bao gồm các dược phẩm chứa khoảng 50mg đến 100mg, khoảng 100mg đến 150mg, khoảng 150mg đến 200mg, khoảng 200mg đến 250mg, khoảng 250mg đến 300mg, khoảng 350mg đến 400mg, hoặc khoảng 450mg đến 500mg hoạt chất.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa 500mg đến 1000mg hoạt chất. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rằng phương án này bao gồm các dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 550mg, từ 550mg đến 600mg, từ 600mg đến 650mg, từ 650mg đến 700mg, từ 700mg đến 750mg, từ 750mg đến 800mg, từ 800mg đến 850mg, từ 850mg đến 900mg, từ 900mg đến 950mg, hoặc từ 950mg đến 1000mg.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng với các liều lượng tương tự trong các phương pháp và các ứng dụng theo sáng chế.

Hoạt chất có thể có hiệu quả trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng có tác dụng điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, lứa tuổi, thể trọng, và đáp ứng của cá thể bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế các dược phẩm rắn như các viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm rắn sơ chế chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi các dược phẩm sơ chế này được đề cập đến là đồng nhất, thì hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như các viên nén, các viên tròn và các viên nang. Sau đó, chế phẩm sơ chế rắn này được phân chia tiếp thành dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa, ví dụ, khoảng từ 0,1mg đến 1000mg hoạt chất theo sáng chế.

Các viên nén hoặc các viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về hoạt động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần sau ở dạng lớp bao lên thành phần trước. Hai thành phần này có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được trì hoãn phân giải. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều các axit polyme và các hỗn hợp gồm các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro được tạo vị một cách thích hợp, các huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị bằng các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như các loại cồn ngọt và các chất dẫn dược dụng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm dung dịch và các loại huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và các loại bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược dược dụng thích hợp như nêu trên. Theo một số phương án, các dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể được khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Các dung dịch được khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn vào mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các dược phẩm ở dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ mà phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Các dược phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, dầu bôi có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng, và các nhóm tương tự. Thành phần chất mang của các loại kem bôi có thể là trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearylic. Các loại gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác, ví dụ, glyxerol, hyđroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các dược phẩm dùng khu trú chứa ít nhất khoảng 0,1%, ít nhất khoảng 0,25%, ít nhất khoảng 0,5%, ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 2%, hoặc ít nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất theo sáng chế. Các dược phẩm dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống nghiệm chứa, ví dụ, 100g mà tùy ý kết hợp với hướng dẫn điều trị chỉ định đã chọn, ví dụ, bệnh vảy nến hoặc tình trạng bệnh lý khác ở da.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo đối tượng được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng ngừa hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các dược phẩm có thể được cho bệnh nhân dùng đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất một phần ngăn chặn các triệu chứng bệnh này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như theo quyết định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, lứa tuổi, trọng lượng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân có thể ở các dạng dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng theo các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiệt trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được sấy khô ở nhiệt độ thấp, chế phẩm sấy khô ở nhiệt độ thấp được kết hợp với chất mang vô trùng trong nước trước khi

dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 và 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng một số chất nhất định trong số các tá dược, các chất mang, hoặc các chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối dược dụng.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị được áp dụng, cách dùng thuốc chứa hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh này hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ *in vitro* hoặc thử nghiệm trên các hệ mẫu động vật.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều dược chất bổ sung như tác nhân hóa trị liệu, steroit, chất chống viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về chúng được liệt kê trong bản mô tả này.

Các hợp chất được đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu (được đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà có thể dùng được không chỉ trong các kỹ thuật hiện hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng PI3K trong các mẫu mô, kể cả người, và để xác định các phối tử PI3K bằng cách ức chế liên kết của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm PI3K mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ như vậy.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Hợp chất đã được đánh dấu "về mặt đồng vị" hoặc "đã được đánh dấu bằng phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^{3}H (còn được viết là T cho triti), ^{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. Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể mà hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ. Ví dụ, đối với các thử nghiệm đánh dấu và các thử nghiệm cạnh tranh PI3K *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I , ^{131}I, ^{35}S hoặc sẽ thường

là hữu dụng nhất. Đối với các ứng dụng hiện hình ảnh phóng xạ ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br hoặc ^{77}Br sẽ thường là hữu dụng nhất.

Cần phải hiểu rằng hợp chất "được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất được đánh dấu" là hợp chất mà chứa ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án, đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nguyên tử H đối với hợp chất bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này mà từng nguyên tử trong số đó được thế bằng nguyên tử đoteri.

Sáng chế còn có thể bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết các phương pháp áp dụng được đối với các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết với PI3K của nó bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với PI3K, bằng cách tìm vết đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (đã được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm liên kết của hợp chất khác mà đã biết là liên kết với PI3K (tức là chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với chất chuẩn về liên kết với PI3K liên quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của chất chuẩn đã được đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức độ cạnh tranh giữa chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách đó.

Kit

Sáng chế còn bao gồm các kit dược dụng có thể dùng, ví dụ, để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc các rối loạn có liên quan đến PI3K, như bệnh ung thư, mà bao gồm một hoặc nhiều vật chứa mà chứa dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế. Các kit này còn có thể bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần kit dược thông thường khác nhau, ví dụ, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như dễ được nhận thấy đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hướng dẫn (sử dụng) ở dạng cài xen vào hoặc ở dạng nhãn, biểu thị lượng các thành phần sẽ được dùng, hướng dẫn cách dùng, và/hoặc hướng dẫn cách trộn các thành phần, cũng có thể bao gồm trong kit này.

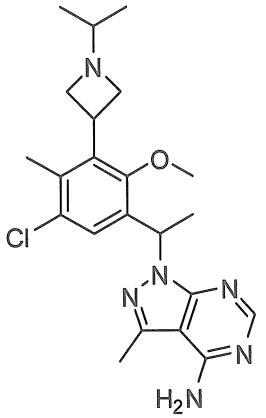
Sáng chế được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng. Các hợp chất theo

các Ví dụ được thấy là các chất ức chế PI3K theo ít nhất một thử nghiệm đã được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

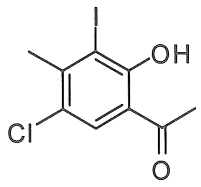
Các hợp chất làm ví dụ dưới đây có một hoặc nhiều tâm không đối xứng thu được ở dạng triệt quang hoặc ở dạng hỗn hợp đồng phân, trừ khi có quy định khác. Tỷ lượng muối được biểu thị đối với sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm dưới đây nhằm để biểu thị tỷ lượng có thể, và không nên được hiểu là loại trừ khả năng thu được các muối theo các tỷ lượng khác. Các chữ viết tắt "h" và "min" lần lượt có nghĩa là giờ và phút.

Ví dụ 1. 1-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)



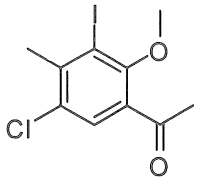
2 - TFA

Bước 1. 1-(5-clo-2-hyđroxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon



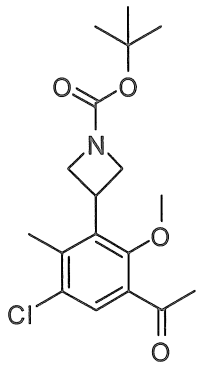
N-iođosucxinimit (73,1g, 325mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 1-(5-clo-2-hyđroxy-4-metylphenyl)etanon (do Oakwood cung cấp, 50,0g, 271mmol) trong axit axetic (300ml) và hỗn hợp thu được được khuấy trên đoạn ống làm nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C trong thời gian 3,5 giờ, sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Nước (500ml) được bổ sung vào hỗn hợp này thành nhiều phần, mà khiến tạo ra chất rắn màu tối. Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút, các chất rắn được lọc, rửa bằng nước bổ sung. Các chất rắn màu nâu nhạt đến nâu đậm được sấy khô trong chân không trong thời gian 4 giờ, sau đó được làm khô trong không khí trong thời gian nghỉ cuối tuần để tạo ra 81,3g (97%) sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_9H_9ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 310,9; theo thử nghiệm: 311,0. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 13,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) ppm.

Bước 2. 1-(5-clo-3-iođo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon



Kali cacbonat (72,4g, 524mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(5-clo-2-hyđroxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon (81,3g, 262mmol) và metyl iođua (19,6ml, 314mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (250ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Nước (500ml) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 15 phút. Các chất rắn màu tối được lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 42,3g sản phẩm mong muốn. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc (4x). Các dịch lọc kết hợp này được rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Các chất rắn được sấy khô trong chân không để tạo ra thêm 37,2g sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được sử dụng không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{10}H_{11}ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 324,9; theo thử nghiệm: 325,0. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) ppm.

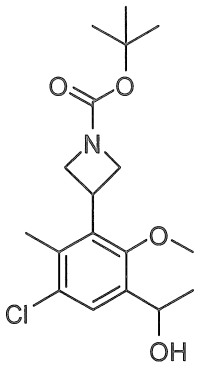
Bước 3. tert-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat



Kẽm (1,71g, 26,2mmol) được tạo huyền phù trong *N,N*-đimetylformamit (45,0ml) và 1,2-đibromoetan (210µl, 2,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 10 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. clorotrimetylsilan (330µl, 2,6mmol) được bổ sung vào và khuấy ở 60°C trong thời gian 10 phút và làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (do Oakwood cung cấp, 6,25g, 22,1mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (5,0ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. 1-(5-clo-3-iođo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (5,00g, 15,4mmol), tri-(2-furyl)phosphin (358mg, 1,54mmol), và tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0) (0,70g, 0,77mmol) được lần lượt bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat (EtOAc) và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Các lớp được tách và lớp trong nước được chiết tiếp với EtOAc (2x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong hexan để tạo

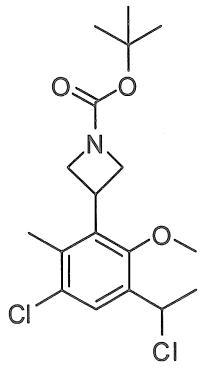
ra 3,0g (55%) sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu cam. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{24}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 376,1; theo thử nghiệm: 376,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (s, 1H), 4,32, (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Bước 4. tert-butyl 3-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat



Natri tetrahyđroborat (0,167g, 4,41mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (1,3g, 3,7mmol) trong metanol (20ml) khuấy ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra 1,3g (100%) sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{26}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 378,2; theo thử nghiệm: 378,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 (s, 1H), 5,10 (q, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

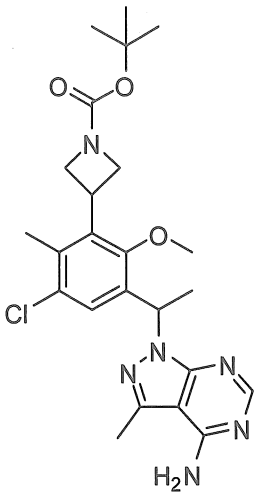
Bước 5. tert-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat



Xyanogen clorua (do Aldrich cung cấp, 1,22g, 6,62mmol) được cân vào bình và *N,N*-đimetylformamit (0,512ml, 6,62mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian vài phút, dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (1,5g, 4,2mmol) trong metylen clorua (30ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, và sau đó được pha loãng bằng điclometan. Các lớp được tách và các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Cặn thu được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 35% EtOAc

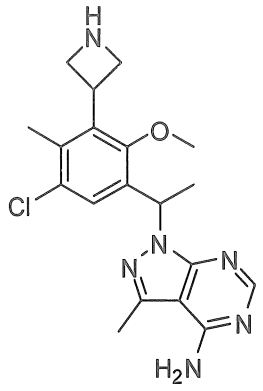
trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,36g, 86%). Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{17}ClNO$ (M-Cl-Boc+H)$^+$: m/z = 238,1; theo thử nghiệm: 238,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (s, 1H), 5,44, (q, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 – 4,10 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Bước 6. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat



Ở nhiệt độ trong phòng, natri hyđrua (0,32g, 8,0mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (do ChemBridge cung cấp, 0,59g, 4,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (20ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 25 phút, trong thời gian đó huyền phù trở thành dung dịch gần như trong. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (1,35g, 3,61mmol, từ Ví dụ 1, bước 5) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2x). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Cặn thu được được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong điclometan để tạo ra 1,03g (59%) sản phẩm mong muốn ở dạng gôm màu vàng. Các sản phẩm triệt quang được nạp vào cột Phenomenex Lux-Cenllulose 2 (21,1x250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 10% etanol trong hexan với lưu tốc 18ml/phút, 4mg/lần nạp, để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Thời gian lưu của pic thứ nhất là 8,34 phút và thời gian lưu for của thứ hai là 10,92 phút. Pic 1 (463mg), tính theo LCMS cho $C_{24}H_{32}ClN_6O_3$ (M+H)$^+$: m/z = 487,2; theo thử nghiệm: 487,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30, (q, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,17 ~ 4,00 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

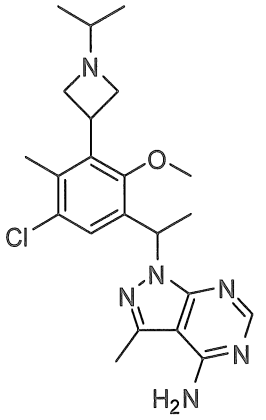
Bước 7. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua



2 - HCl

Dung dịch chứa 4,0M hyđroclorua trong 1,4-đioxan (1,6ml, 6,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (318mg, 0,653mmol) (pic 1 nêu trên) trong metylen clorua (3,2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được sấy khô trong chân không để tạo ra 0,30g sản phẩm mong muốn ở dạng muối của bis-HCl. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 387,2; theo thử nghiệm: 387,1.

Bước 8. 1-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)

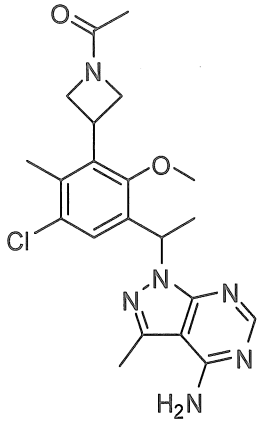


2 - TFA

Nhựa chứa natri triaxetoxybohyđrua (108mg, 0,249mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (58mg, 0,13mmol), axeton (18,5µl, 0,252mmol) và trietylamin (54,5µl, 0,391mmol) trong metylen clorua (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 50mg (60%) sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; theo thử nghiệm: 429,1. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,29 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,53 (s,

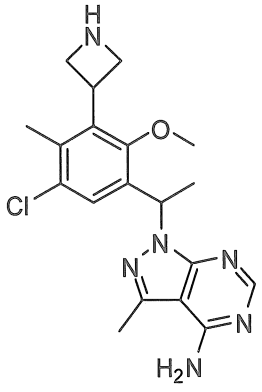
3H), 3,39 ~ 3,27 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (dd, *J* = 6,0, 3,8 Hz, 6H) ppm.

Ví dụ 2. 1-{1-[3-(1-axetylazetiđin-3-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin trifloaxetat



TFA

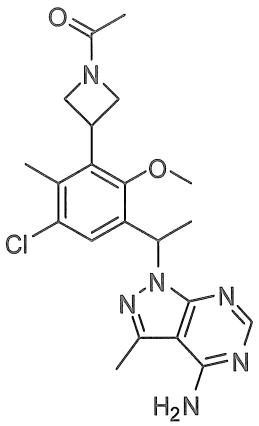
Bước 1. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua



2-HCl

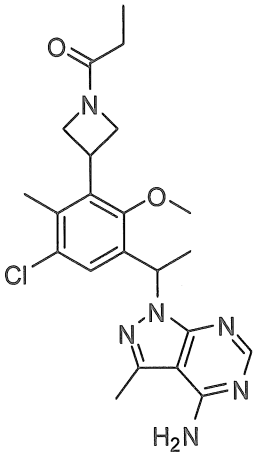
Dung dịch chứa 4,0M hyđroclorua trong 1,4-đioxan (0,75ml, 3,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat triệt quang (146mg, 0,300mmol) (chất trung gian triệt quang thu được từ Ví dụ 1 Bước 6) trong metylen clorua (1,5ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, các dung môi được làm bay hơi và cặn thu được sấy khô trong chân không để tạo ra 138mg sản phẩm mong muốn ở dạng muối HCl. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 387,2; theo thử nghiệm: 387,1.

Bước 2. 1-{1-[3-(1-axetylazetiđin-3-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin trifloaxetat



Axetyl clorua (6,18µl, 0,0870mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (20,0mg, 0,0435mmol, từ Ví dụ 2. bước 1) và trietylamin (30,3µl, 0,217mmol) trong metylen clorua (0,20ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các dung môi được làm bay hơi và chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; theo thử nghiệm: 429,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,26 (q, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 ~ 4,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 ~ 1,71 (m, 6H) ppm.

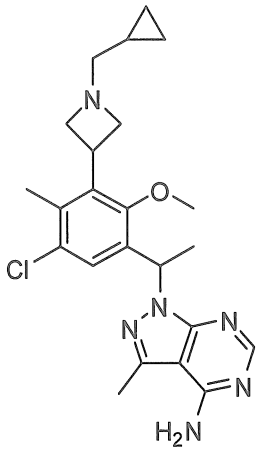
Ví dụ 3. 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-propionylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin trifloaxetat



TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 2, với propanoyl clorua thay cho axetyl clorua. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; theo thử nghiệm: 443,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,25 (q, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 ~ 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,72 (d, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm.

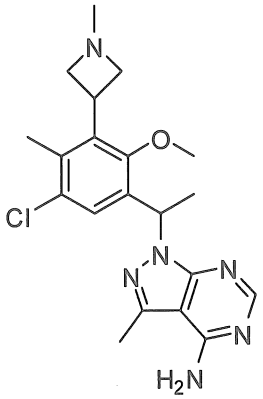
Ví dụ 4. 1-(1-{5-clo-3-[1-(xyclopropylmetyl)azetiđin-3-yl]-2-metoxy-4-metylphenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua triệt quang từ Ví dụ 2, Bước 1 và xyclopropancarboxalđehyt (do Aldrich cung cấp) thay cho axeton. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 441,2; theo thử nghiệm: 441,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,96 (q, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 0,64 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) ppm.

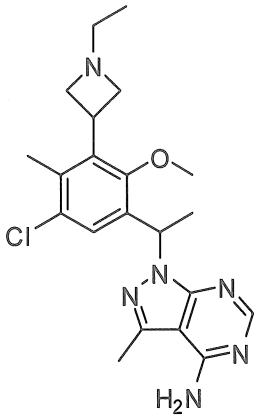
Ví dụ 5. 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-metylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[-3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua triệt quang từ Ví dụ 2, Bước 1 và formalđehyt thay cho axeton. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm

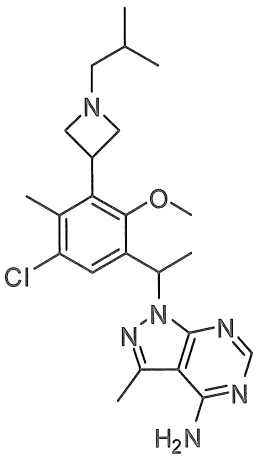
được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; theo thử nghiệm: 401,2.

Ví dụ 6. 1-{1-[5-clo-3-(1-etylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua triệt quang từ Ví dụ 2, Bước 1 và axetalđehyt thay cho axeton. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; theo thử nghiệm: 415,1

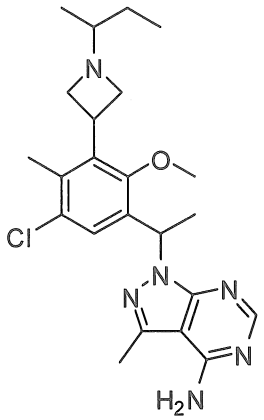
Ví dụ 7. 1-{1-[5-clo-3-(1-isobutylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua triệt quang từ Ví dụ 2, Bước 1 và isobutyralđehyt thay cho axeton. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung

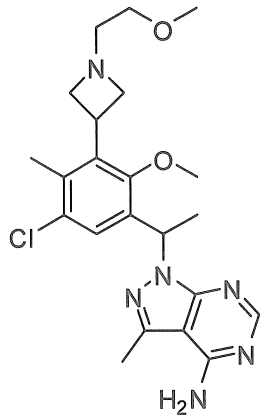
dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; theo thử nghiệm: 443,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,37 (q, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,05 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,82 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 0,89 (d, 6H) ppm.

Ví dụ 8. 1-{1-[3-(1-sec-butylazetiđin-3-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua triệt quang từ Ví dụ 2, Bước 1 và 2-butanon thay cho axeton. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; theo thử nghiệm: 443,1

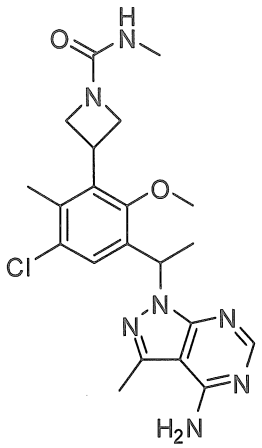
Ví dụ 9. 1-(1-{5-clo-2-metoxy-3-[1-(2-metoxyetyl)azetiđin-3-yl]-4-metylphenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-

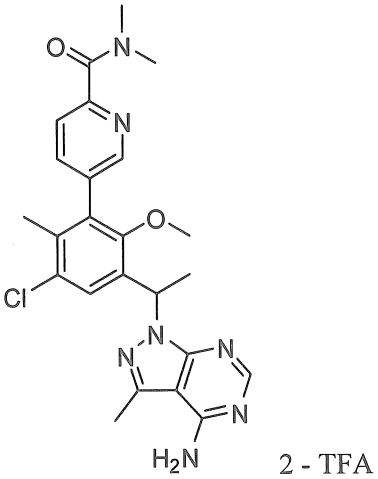
4-amin đihyđroclorua triệt quang từ Ví dụ 2, Bước 1 và metoxyaxetalđehyt thay cho axeton. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; theo thử nghiệm: 445,2.

Ví dụ 10. 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N-metylazetiđin-1-carboxamit



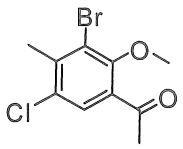
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 2, với metyl isoxyanat thay cho axetyl clorua. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 444,2; theo thử nghiệm: 444,2.

Ví dụ 11. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*,*N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



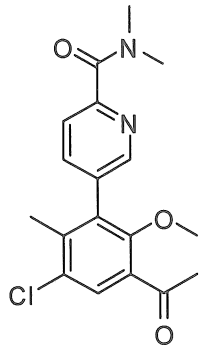
2 - TFA

Bước 1. 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon



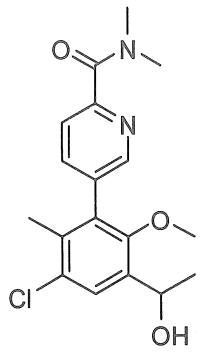
N-bromosucxinimit (4,93g, 27,7mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1-(5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (5,00g, 25,2mmol, từ Oakwood) trong axit axetic (100ml) và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 100°C trong thời gian 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, lọc bỏ sucxinimit không hòa tan. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và sau đó được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra các sản phẩm mong muốn (2,66g, 38%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 277,0; theo thử nghiệm: 277,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Bước 2. 5-(3-Axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



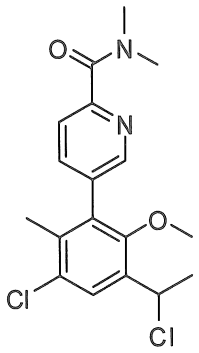
Kali cacbonat (0,38g, 2,7mmol) trong nước (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (0,38g, 1,4mmol) và *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (do PepTech cung cấp, 0,46g, 1,6mmol) trong 1,4-đioxan (6ml). Hỗn hợp phản ứng được sục N_2. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,095g, 0,082mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 347,1; theo thử nghiệm: 347,1

Bước 3. 5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



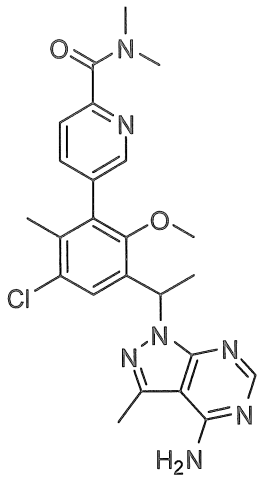
Natri tetrahyđroborat (14mg, 0,37mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (106mg, 0,306mmol) trong metanol (2ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra rượu thô. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 349,1; theo thử nghiệm: 349,1.

Bước 4. 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Xyanogen clorua (85mg, 0,46mmol) được bổ sung vào *N,N*-đimetylformamit (0,036ml, 0,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tạo ra chất rắn màu trắng (10 phút), metylen clorua (2ml) được bổ sung vào, tiếp theo là 5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (115mg, 0,330mmol, từ Ví dụ 11, bước 3). Sau khi bổ sung vào xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, và sau đó được pha loãng bằng điclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, và được cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (76mg, 63%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 367,1; theo thử nghiệm: 367,0.

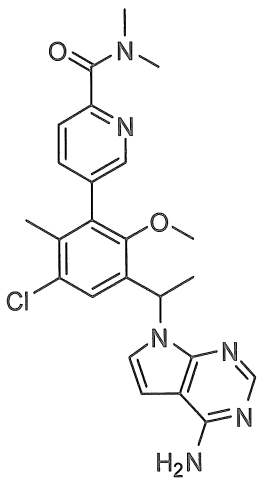
Bước 5. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Natri hyđrua (60%, 2,0mg, 0,082mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (6,1mg, 0,041mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,4ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (15,0mg, 0,0408mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,2ml) được bổ sung vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thô này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,1.

Ví dụ 12. 5-{3-[1-(4-amino-7*H*-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-7-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit trifloaxetat

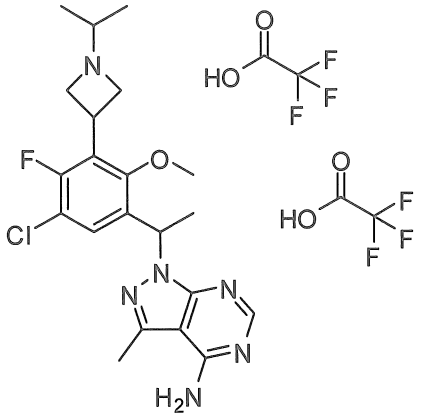


TFA

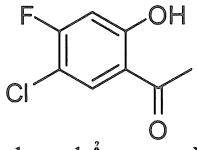
5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (32mg, 0,086mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 7*H*-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-4-amin sulfat (do Oakwood cung cấp, 20mg, 0,086mmol), xezi cacbonat (42mg, 0,13mmol) và kali iođua (1,4mg, 0,0086mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,91ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge

C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; theo thử nghiệm: 465,1.

Ví dụ 13. 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)

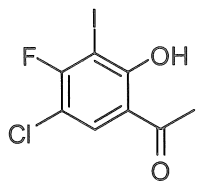


Bước 1. 1-(5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon



Axetyl clorua (14,1ml, 199mmol) được bổ sung vào 4-clo-3-flophenol (do Aldrich cung cấp, 20g, 100mmol) trong khí quyển N_2 và khuấy. Hỗn hợp thu được trở thành dung dịch trong ở nhiệt độ trong phòng nhanh và nó được đun nóng ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Nhôm triclorua (25,0g, 187mmol) bổ sung thành nhiều phần vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 180°C trong thời gian 30 phút. Các chất rắn hòa tan từ từ ở nhiệt độ cao. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong khi dung dịch trong bình này được tạo xoáy một cách cẩn thận để tạo ra một lớp mỏng chất rắn bên trong bình này và sau đó được tôi từ từ bằng dung dịch HCl 1,0N (300ml) trong khi làm giảm nhiệt độ trong bể nước đá và khuấy qua đêm. Chất kết tủa màu vàng được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng (23,8g), mà được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

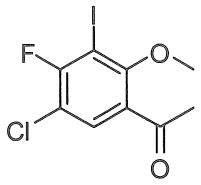
Bước 2. 1-(5-clo-4-flo-2-hyđroxy-3-iođophenyl)etanon



Dung dịch chứa 1-(5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon (23,8g, 126mmol) trong axit axetic (100ml) được xử lý bằng *N*-iođosucxinimit (34,1g, 151mmol) và khuấy ở 70°C trong thời gian 2 giờ.

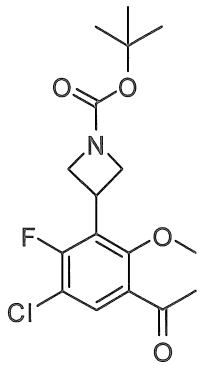
Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng EtOAc và được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa cho đến khi ngừng tạo bọt. Các lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$ và được cất để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước 3. 1-(5-clo-4-flo-3-iođo-2-metoxyphenyl)etanon



1-(5-clo-4-flo-2-hyđroxy-3-iođophenyl)etanon (13g, 41mmol) được hòa tan trong *N,N*-đimetylformamit (41,3ml). Metyl iođua (3,9ml, 62mmol) được bổ sung tiếp theo là kali cacbonat (11g, 83mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng ete. Các lớp hữu cơ được tách và kết hợp, rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (10g, 70%). Tính theo LCMS cho $C_9H_8ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 328,9; theo thử nghiệm: 328,9.

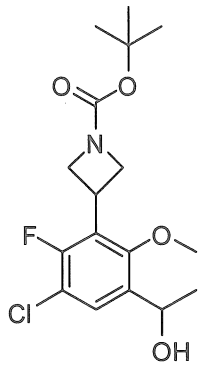
Bước 4. tert-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat



Kẽm (0,682g, 10,4mmol) được tạo huyền phù với 1,2-đibromoetan (0,0598ml, 0,694mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (12ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 10 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. clorotrimetylsilan (0,088ml, 0,69mmol) được bổ sung nhỏ giọt và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (2,5g, 8,7mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 40°C trong thời gian 1 giờ trước khi hỗn hợp gồm 1-(5-clo-4-flo-3-iođo-2-metoxyphenyl)etanon (3,0g, 9,1mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (0,16g, 0,17mmol) và tri-(2-furyl)phosphin (0,081g, 0,35mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (20ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa ete và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa

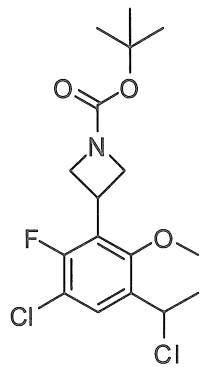
giải bằng 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,8g). Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 380,1; theo thử nghiệm: 380,1.

Bước 5. tert-butyl 3-[3-clo-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat



Natri tetrahyđroborat (0,022g, 0,57mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,17g, 0,48mmol) trong metanol (3ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra rượu thô (0,19g). Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 382,1; theo thử nghiệm: 382,0.

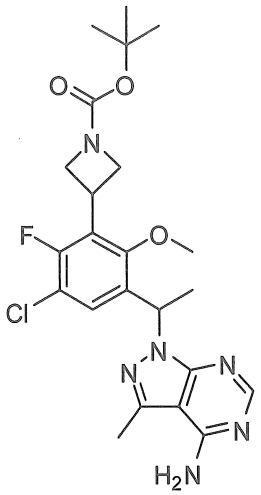
Bước 6. tert-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-2-flo-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat



Xyanogen clorua (140mg, 0,78mmol) được bổ sung vào *N,N*-đimetylformamit (0,059ml, 0,77mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tạo ra chất rắn màu trắng (khoảng 10 phút), metylen clorua (4ml) được bổ sung vào, tiếp theo là *tert*-butyl 3-[3-clo-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat (197mg, 0,547mmol). Sau khi bổ sung vào xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, và sau đó được pha loãng bằng điclometan. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Cặn thu được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (110mg, 53%).

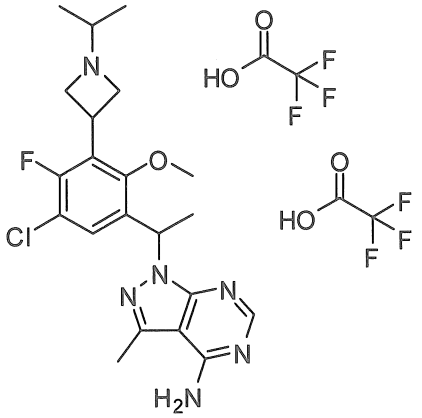
Bước 7. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-

metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat



Natri hyđrua (60%, 2,5mg, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (7,9mg, 0,053mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,6ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-2-flo-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat (20mg, 0,053mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,3ml) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 35°C qua đêm, sau đó được tôi bằng nước, chiết bằng ete. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 491,2; theo thử nghiệm: 491,1.

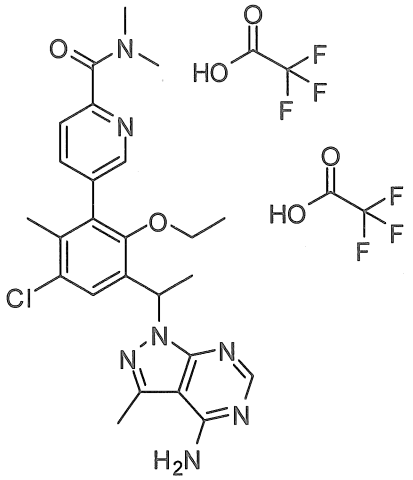
Bước 8. 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)



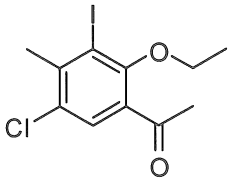
Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (14mg, 0,028mmol) trong metylen clorua (0,2ml) được xử lý bằng dung dịch hyđroclorua 4,0M trong đioxan (0,2ml, 0,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó dung môi được loại bỏ để tạo ra muối clorua (HCl) của 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin. *N,N*-điisopropyletylamin (0,1ml, 0,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm muối clorua (HCl) thô trong axetonitril

(0,1ml)/metanol (0,1ml)/tetrahyđrofuran (0,1ml), tiếp theo axeton (0,050ml, 0,68mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (0,030g, 0,14mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được làm nguội và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; theo thử nghiệm: 433,1.

Ví dụ 14. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)

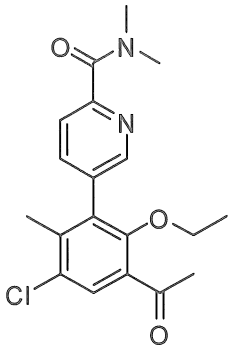


Bước 1. 1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon



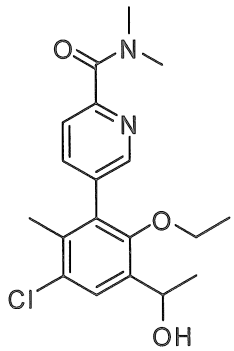
1-(5-clo-2-hyđroxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon (18,9g, 60,9mmol) (từ Ví dụ 1, Bước 1) được hòa tan trong *N,N*-đimetylformamit (60,8ml). Iođoetan (7,3ml, 91mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là kali cacbonat (17g, 120mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (18,9g, 91,7%). Tính theo LCMS cho $C_{11}H_{13}ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 339,0; theo thử nghiệm: 339,0.

Bước 2. 5-(3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



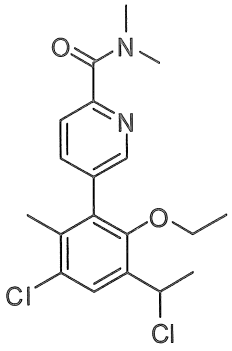
Kali cacbonat (0,56g, 4,1mmol) trong nước (3ml, 200mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon (0,69g, 2,0mmol) và *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (0,68g, 2,4mmol) trong 1,4-đioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được sục N_2. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,24g, 0,20mmol) được bổ sung vào và N_2 được sục vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 95°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 90% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,6g, 82%). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 361,1; theo thử nghiệm: 361,0.

Bước 3. 5-[3-clo-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-2-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



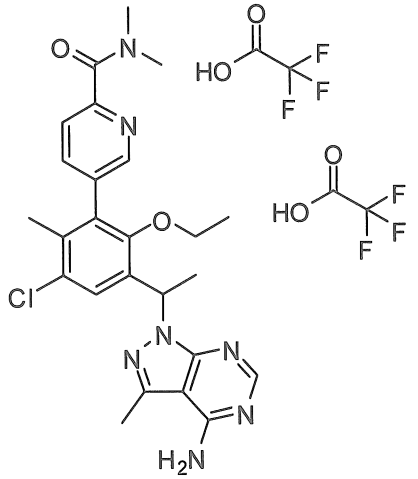
Natri tetrahyđroborat (0,075g, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (0,60g, 1,7mmol) trong metanol (10ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra rượu thô (0,6g). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{24}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 363,1; theo thử nghiệm: 363,0.

Bước 4. 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Xyanogen clorua (0,43g, 2,3mmol) được bổ sung vào *N,N*-đimetylformamit (0,18ml, 2,3mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tạo ra chất rắn màu trắng (10 phút), metylen clorua (10ml) được bổ sung vào, tiếp theo là 5-[3-clo-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđ-in-2-carboxamit (0,6g, 2mmol). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng điclometan và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,58, 90%). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,1; theo thử nghiệm: 381,0.

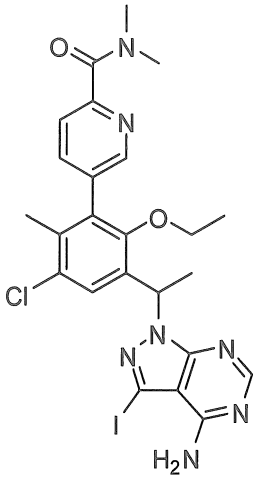
Bước 5. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Natri hyđrua (60%, 12,6mg, 0,524mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (47mg, 0,31mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3ml) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (100mg, 0,3mmol, từ Ví dụ 14, bước 4) trong *N,N*-đimetylformamit (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 35°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi và được phân tích theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; theo thử

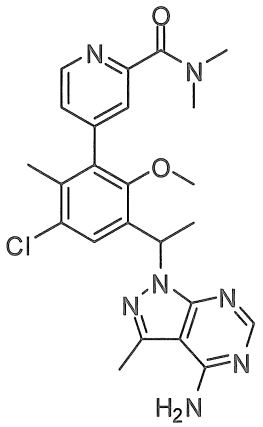
nghiệm: 494,1.

Ví dụ 15. 5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit

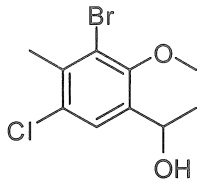


5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (160mg, 0,42mmol, từ Ví dụ 14, bước 4) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (do CNH Technologies cung cấp, 120mg, 0,46mmol), xezi cacbonat (200mg, 0,62mmol) và kali iođua (7,0mg, 0,042mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (1ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng ete. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,12g, 47%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{26}ClIN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 606,1; theo thử nghiệm: 606,0.

Ví dụ 16. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit

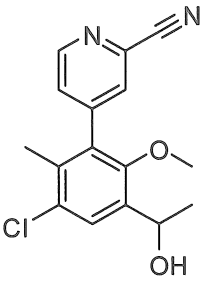


Bước 1. 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol



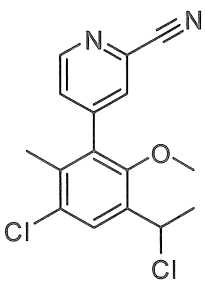
Natri tetrahyđroborat (0,31g, 8,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (từ Ví dụ 11, Bước 1) (1,5g, 5,4mmol) trong metanol (25ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn thu được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan (0,30g, 90%).

Bước 2. 4-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril



Hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol (0,30g, 1,1mmol), 4-(4,4,5,-5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carbonitril (do Combi-Blocks cung cấp, 0,27g, 1,2mmol), natri cacbonat (230mg, 2,1mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (100mg, 0,13mmol) trong axetonitril (8ml)/nước (2ml) được loại khí và sau đó được nạp lại N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan (0,249g, 75%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1; theo thử nghiệm: 303,0

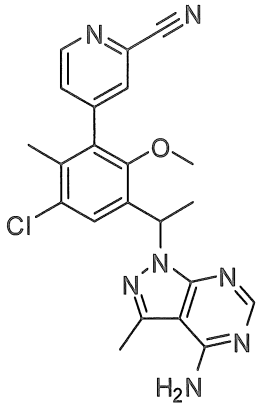
Bước 3. 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril



Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (170mg, 0,94mmol) và *N,N*-đimetylformamit (73µl, 0,94mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 4-[3-

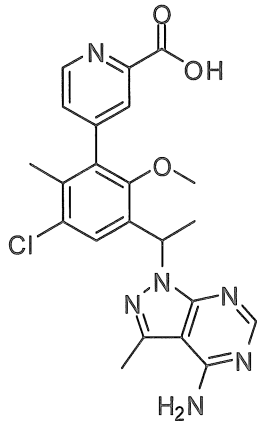
clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril (190mg, 0,628mmol) trong metylen clorua (4ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế (121mg, 60%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 321,0; theo thử nghiệm: 321,0

Bước 4. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carbonitril



Natri hyđrua (20mg, 0,50mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril (90mg, 0,28mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (63mg, 0,42mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội, xử lý bằng nước và sau đó được lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; theo thử nghiệm: 434,2

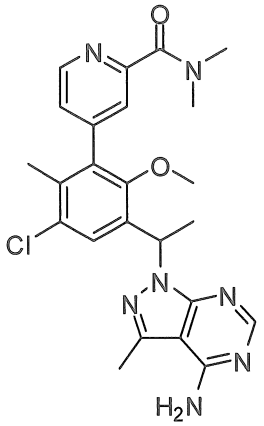
Bước 5. Axit 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carboxylic



Dung dịch chứa natri hyđroxit (1,0M) trong nước (0,70ml, 0,70mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-

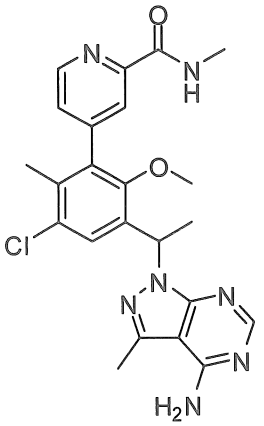
phenyl}pyriđin-2-carbonitril (0,060g, 0,14mmol) trong etanol (1,0ml) và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 95°C trong thời gian 6 giờ. Tại thời điểm này, dung dịch HCl đậm đặc được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến ~3. Dung môi được loại bỏ và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; theo thử nghiệm: 453,2

Bước 6. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



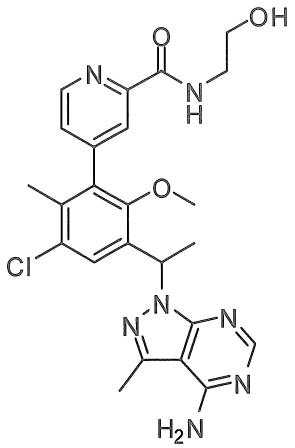
Dung dịch chứa 2,0M đimetylamin trong THF (0,14ml, 0,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carboxylic (9,6mg, 0,021mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)-phosphoni hexaflophosphat (10mg, 0,03mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung trietylamin (8,8µl, 0,064mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,2.

Ví dụ 17. 4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*-metylpicolinamit



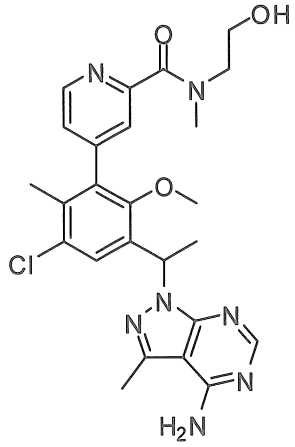
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 16, Bước 6, với dung dịch chứa 2,0M metylamin trong THF thay cho dung dịch chứa 2,0M đimetylamin trong THF. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; theo thử nghiệm: 466,2.

Ví dụ 18. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)pyriđin-2-carboxamit



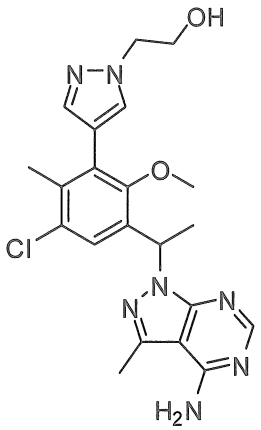
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 16, Bước 6, với dung dịch etanolamin thay cho dung dịch chứa 2,0M đimetylamin trong THF. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; theo thử nghiệm: 496,2.

Ví dụ 19. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit

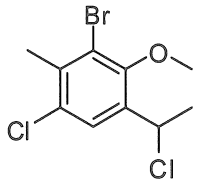


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 16, Bước 6, với 2-(metylamino)etanol thay cho dung dịch chứa 2,0M đimetylamin trong THF. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; theo thử nghiệm: 510,2.

Ví dụ 20. 2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)etanol

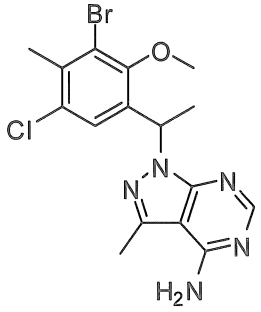


Bước 1. 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen



Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (1,7g, 9,2mmol) và *N,N*-đimetylformamit (710µl, 9,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol (từ Ví dụ 16, Bước 1) (1,72g, 6,15mmol) trong metylen clorua (34ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan (1,01g, 60%).

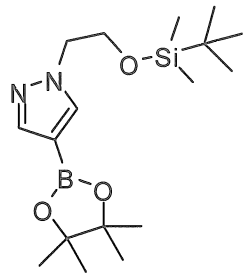
Bước 2. 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Natri hyđrua (36mg, 0,91mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen (150mg, 0,503mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (110mg, 0,76mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (8ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở

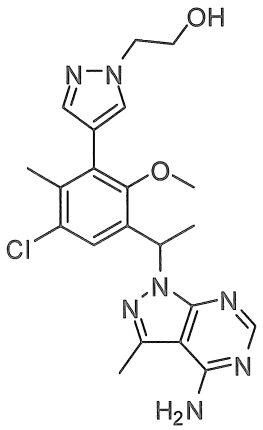
30°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong CH_2Cl_2 (103mg, 50%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 410,0; theo thử nghiệm: 410. Các sản phẩm triệt quang được nạp vào cột Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1x250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 5% etanol trong hexan với lưu tốc 18ml/phút, ~ 13mg/lần nạp, để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh.

Bước 3. 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



Kali *tert*-butoxit (1,0M) trong THF (0,60ml, 0,60mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,1g, 0,5mmol) trong *N,N*-đimetylform-amit (1,5ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, sau đó được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng (2-brometoxy)(*tert*-butyl)đimetylsilan (0,2ml, 0,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong hexan. Theo tính toán cho $C_{17}H_{34}BN_2O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 353,2; theo thử nghiệm: 353,1.

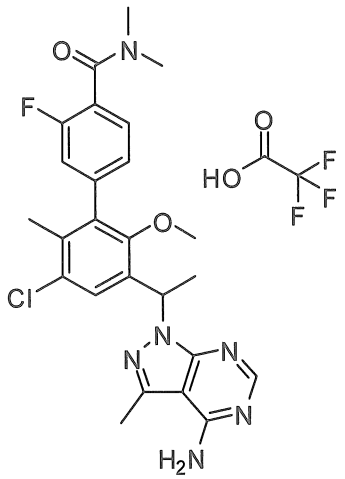
Bước 4. 2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol



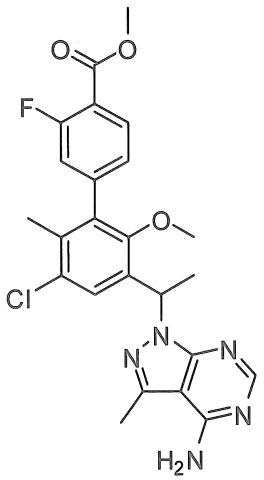
Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-

d]pyrimiđin-4-amin (0,026g, 0,062mmol) (pic thứ nhất tinh khiết không đối xứng thu được theo bước 2), 1-(2-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,024g, 0,069mmol), natri cacbonat (13mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)ferocen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (6,1mg, 0,0075mmol) trong axetonitril (0,5ml)/nước (0,1ml) được loại khí và sau đó được nạp lại N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ, tiếp đó được xử lý bằng dung dịch HCl *đậm đặc* (0,1ml) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; theo thử nghiệm: 442,2.

Ví dụ 21. 3'-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-*N*,*N*,6'-trimetylbiphenyl-4-carboxamit trifloaxetat



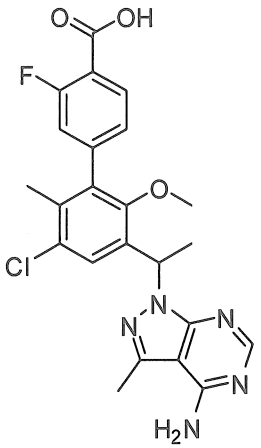
Bước 1. Metyl 3'-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-6'-metylbiphenyl-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-

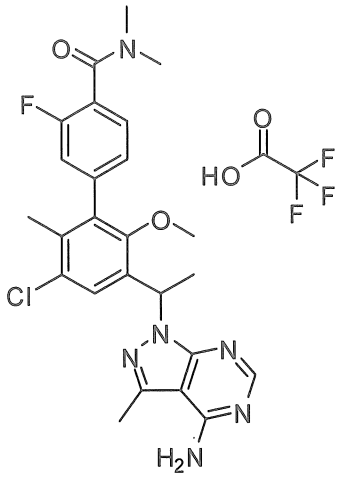
d]pyrimiđin-4-amin (60mg, 0,15mmol, pic thứ nhất tinh khiết không đối xứng từ Ví dụ 20, Bước 2), axit [3-flo-4-(metoxycarbonyl)phenyl]boronic (do Combi-Blocks cung cấp, 0,041g, 0,20mmol), natri cacbonat (36mg, 0,34mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclo-metan (theo tỷ lệ 1:1) (6mg, 0,007mmol) trong axetonitril (1,2ml)/nước (0,3ml) được để ở điều kiện chân không và sau đó được nạp lại N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung môi này được loại bỏ và thô hỗn hợp được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong CH_2Cl_2, để tạo ra sản phẩm mong muốn (54mg, 75%). Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 484,2; theo thử nghiệm: 484,1

Bước 2. Axit 3'-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-6'-metylbiphenyl-4-carboxylic



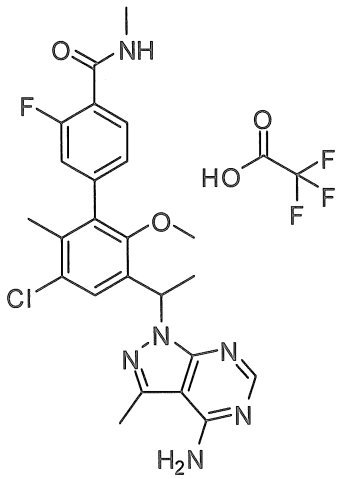
Lithi hyđroxit, monohyđrat (13mg, 0,31mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3'-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-6'-metylbiphen-yl-4-carboxylat điều chế trên đây (0,030g, 0,062mmol) trong metanol (0,2ml)/tetrahyđrofuran (0,2ml)/nước (0,09ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được xử lý bằng dung dịch HCl *đậm đặc* (60ul) để điều chỉnh độ pH đến 2. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 470,1; theo thử nghiệm: 470,2

Bước 3. 3'-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-N,N,-6'-trimetylbiphenyl-4-carboxamit trifloaxetat



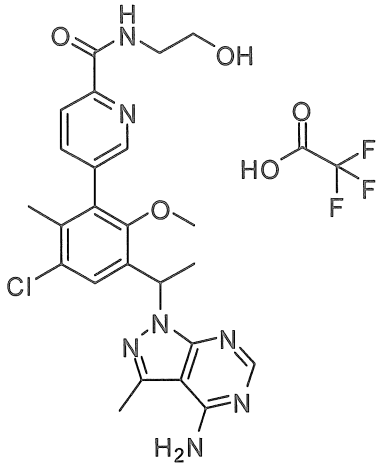
Dung dịch đimetylamin 2,0M trong THF (0,1ml, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3'-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-6'-metylbiphenyl-4-carboxylic (12mg, 0,026mmol) điều chế được trên đây và benzotriazol-1-yloxytris-(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (20mg, 0,04mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung trietylamin (11µl, 0,077mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, được tôi bằng nước. Hỗn hợp thô này được áp dụng phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; theo thử nghiệm: 497,2.

Ví dụ 22. 3'-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5'-clo-3-flo-2'-metoxy-*N*,6'-đimetylbiphenyl-4-carboxamit trifloaxetat

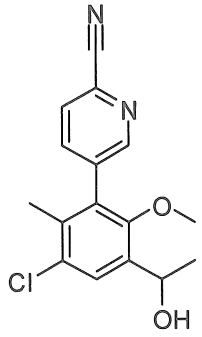


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 21, Bước 3, với dung dịch chứa 2,0M metylamin trong THF thay cho dung dịch chứa 2,0M đimetylamin trong THF. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; theo thử nghiệm: 483,2.

Ví dụ 23. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*-(2-hyđroxyetyl)picolinamit trifloaxetat

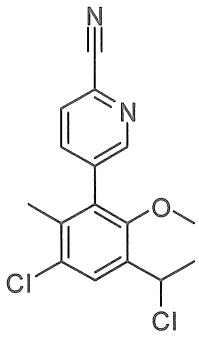


Bước 1. 5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril



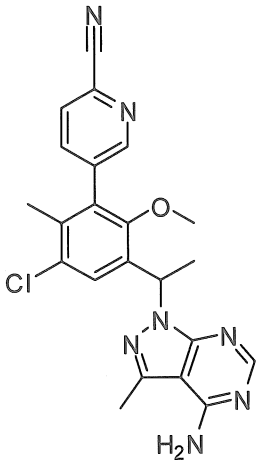
Hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol (0,15g, 0,54mmol), 5-(4,4,-5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carbonitril (do Frontier cung cấp, 0,14g, 0,59mmol), natri cacbonat (110mg, 1,1mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (52mg, 0,064mmol) trong axetonitril (4ml)/nước (1ml) được loại khí và sau đó được nạp lại N_2. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ, được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (114mg, 70%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1; theo thử nghiệm: 303,0

Bước 2. 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril



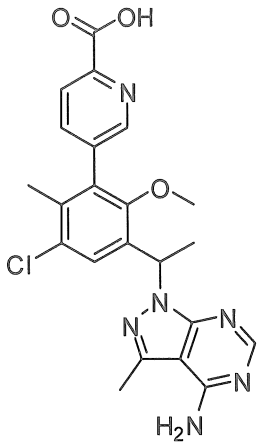
Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (170mg, 0,94mmol) và *N,N*-đimetylformamit (73µl, 0,94mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril (190mg, 0,628mmol) trong metylen clorua (4ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, sau đó được lọc và cô. Sản phẩm thô thu được được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (110mg, 55%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 321,0; theo thử nghiệm: 321,0

Bước 3. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carbonitril



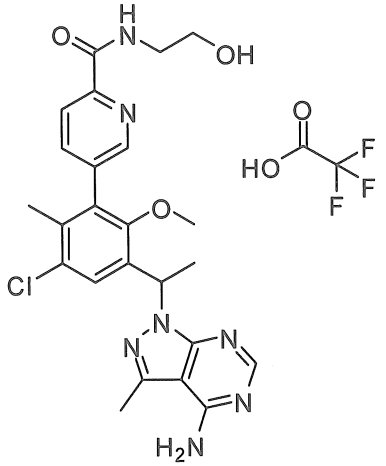
Natri hyđrua (20mg, 0,50mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril (90mg, 0,28mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (63mg, 0,42mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng nước và sau đó được lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; theo thử nghiệm: 434,2

Bước 4. Axit 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carboxylic



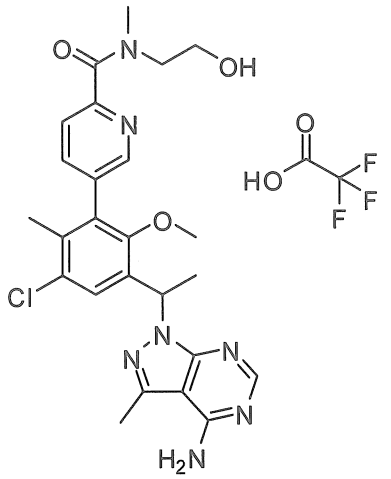
Natri hyđroxit (1,0M) trong nước (0,70ml, 0,70mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carbonitril (0,060g, 0,14mmol) trong etanol (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 95°C trong thời gian 6 giờ, tiếp theo bổ sung dung dịch HCl đậm đặc vào để điều chỉnh độ pH đến ~3. Dung môi được loại bỏ và cặn thu được được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; theo thử nghiệm: 453,2

Bước 5. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-N-(2-hyđroxyetyl)picolinamit trifloaxetat



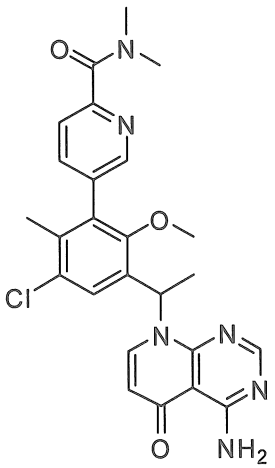
Etanolamin (15µl, 0,25mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carboxylic (9,6mg, 0,021mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (10mg, 0,03mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung trietylamin (8,8µl, 0,064mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, và sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp thô này được phân tích theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; theo thử nghiệm: 496,2.

Ví dụ 24. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit trifloaxetat

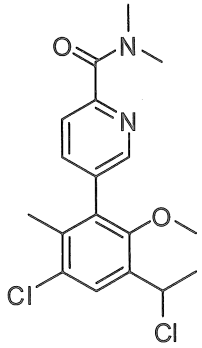


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 23, với 2-(metylamino)etanol thay thế etanolamin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; theo thử nghiệm: 510,2.

Ví dụ 25. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N-đi*metylpyriđin-2-carboxamit

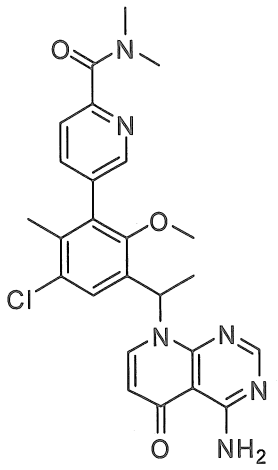


Bước 1. 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



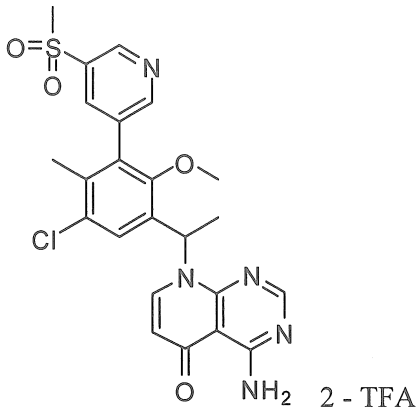
Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (do Aldrich cung cấp, 690mg, 3,7mmol) và *N,N*-đimetylformamit (290µl, 3,7mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (869mg, 2,49mmol) trong metylen clorua (14ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan.

Bước 2. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



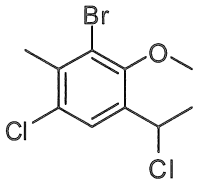
5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (11mg, 0,030mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (do VWR cung cấp, 4,8mg, 0,030mmol), xezi cacbonat (14mg, 0,044mmol) và kali iođua (0,50mg, 0,0030mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân tích theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 493,2; theo thử nghiệm: 493,1. Các sản phẩm triệt quang được nạp vào cột Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1x250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 30% etanol trong hexan với lưu tốc 18ml/phút, 4,2mg/lần nạp, để tách được hai chất đồng phân đối ảnh. Pic đầu tiên được tách ra này có thời gian lưu 15,39 phút và pic thứ hai có thời gian lưu 22,98. Đối với pic thứ hai: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65~7,58 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 6,84 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Hz), 5,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Ví dụ 26. 4-amino-8-(1-{5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]phenyl}etyl)-pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on bis(trifloaxetat)



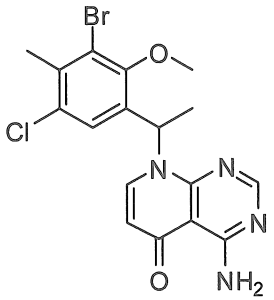
2 - TFA

Bước 1. 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen



Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (1,7g, 9,2mmol) và *N,N*-đimetylformamit (710µl, 9,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol (1,72g, 6,15mmol) trong metylen clorua (34ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan.

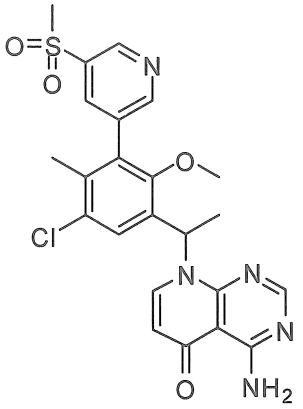
Bước 2. 4-amino-8-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8H)-on



3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen (1,47g, 4,93mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (0,80g, 4,9mmol), xezi cacbonat (2,4g, 7,3mmol) và kali iođua (82mg, 0,49mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (20ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Chất kết tủa được gom và làm khô để tạo ra hợp chất mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{17}BrClN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,0; theo thử nghiệm: 423,0.

Bước 3. 4-amino-8-(1-{5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]phenyl}etyl)pyriđo-

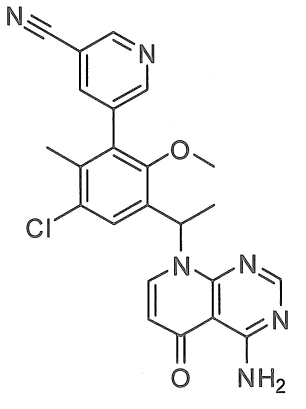
[2,3-d]pyrimiđin-5(8H)-on bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hỗn hợp gồm 4-amino-8-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (25mg, 0,059mmol), 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-pyriđin (do PepTech cung cấp, 18mg, 0,065mmol), natri cacbonat (13mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis(đi-phenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (5,8mg, 0,0071mmol) trong axetonitril (0,5ml) /nước (0,1ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 90°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp thô này được làm nguội và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{23}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 500,1; theo thử nghiệm: 500,0.

Ví dụ 27. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}nicotinonitril bis(trifloaxetat)

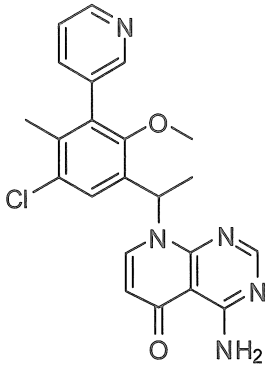


2 – TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với pinacol este của axit 3-xyanopyriđin-5-boronic (do Frontier cung cấp) thay cho 3-(metyl-sulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 447,1; theo thử nghiệm: 447,1.

Ví dụ 28. 4-amino-8-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-pyriđin-3-ylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-

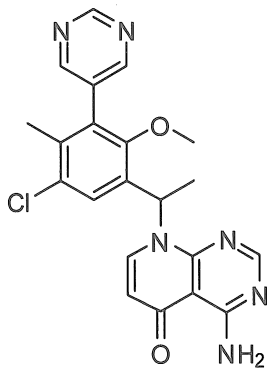
5(8*H*)-on bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với axit pyriđin-3-boronic (do Aldrich cung cấp) thay cho 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{21}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 422,1; theo thử nghiệm: 422,0.

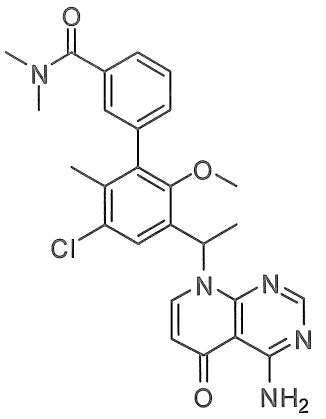
Ví dụ 29. 4-amino-8-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-pyrimiđin-5-ylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với axit pyrimiđin-5-boronic (do Frontier cung cấp) thay cho 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; theo thử nghiệm: 423,0.

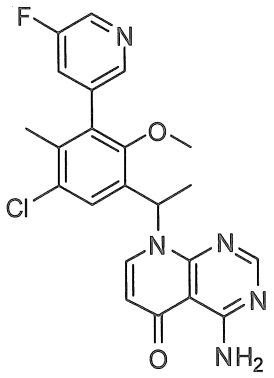
Ví dụ 30. 3'-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5'-clo-2'-metoxy-*N*,*N*,6'-trimetylbiphenyl-3-carboxamit bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với axit 3-(*N,N*-đimetylaminocarbonyl)benzen boronic (do Frontier cung cấp) thay cho 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{27}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 492,2; theo thử nghiệm: 492,1.

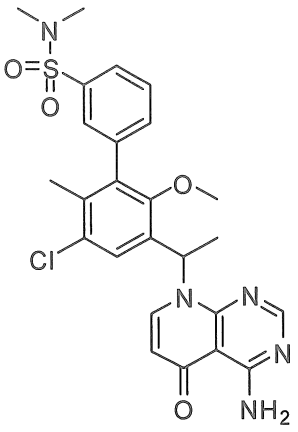
Ví dụ 31. 4-amino-8-{1-[5-clo-3-(5-flopyriđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]-pyrimiđin-5(8*H*)-on bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với axit 5-flopyriđin-3-boronic (do Combi-Blocks cung cấp) thay cho 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{20}ClFN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,1; theo thử nghiệm: 440,0.

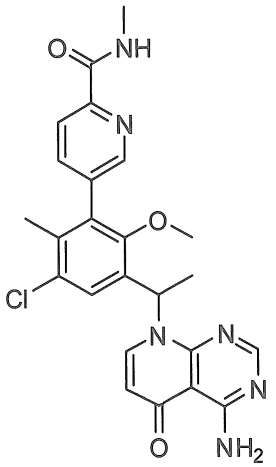
Ví dụ 32. 3'-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5'-clo-2'-metoxy-*N,N*,6'-trimetylbiphenyl-3-sulfonamit bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với *N,N*-đimetyl 3-boronobenzensulfonamit (do Combi-Blocks cung cấp) thay cho 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 528,1; theo thử nghiệm: 528,1.

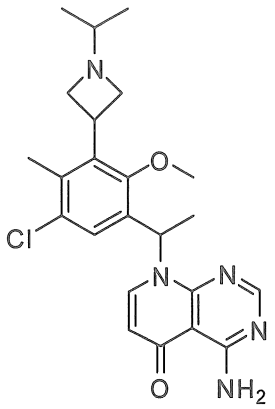
Ví dụ 33. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



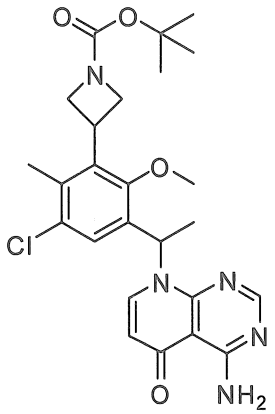
2 - TFA

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 26, với pincol este của axit 2-(*N*-metylamiđocarboxy)-5-pyriđin boronic (do Frontier cung cấp) thay cho 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; theo thử nghiệm: 479,1.

Ví dụ 34. 4-amino-8-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on

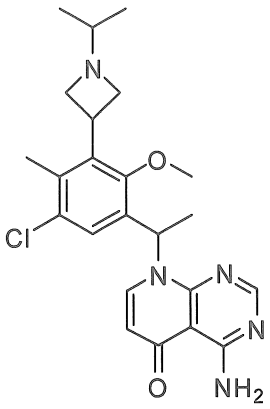


Bước 1. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat



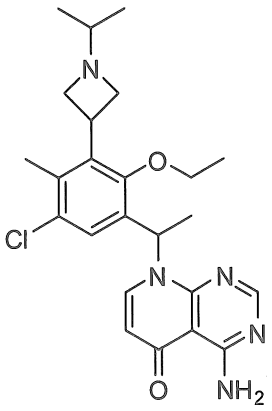
tert-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (20mg, 0,05mmol, từ Ví dụ 1, bước 5, chất trung gian triệt quang) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-amino-pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (do VWR cung cấp) (8,6mg, 0,053mmol), xezi cacbonat (26mg, 0,080mmol) và kali iođua (0,89mg, 0,0053mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được làm nguội và pha loãng bằng nước, chiết bằng ete. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 500,2; theo thử nghiệm: 500,1.

Bước 2. 4-amino-8-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]-pyrimiđin-5(8H)-on



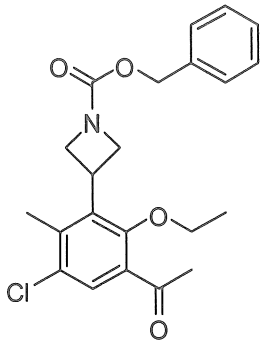
Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (27mg, 0,053mmol) trong metylen clorua (0,25ml) được xử lý bằng dung dịch hyđroclorua 4,0M trong đioxan (0,13ml, 0,50mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cất đến khô để tạo ra 4-amino-8-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on ở dạng muối clorua (của HCl). *N,N*-điisopropyletylamin (0,046ml, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm thô muối clorua (HCl) trong axetonitril (0,2ml)/metanol (0,2ml)/tetrahyđrofuran (0,2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, sau đó được xử lý bằng axeton (0,032ml, 0,43mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (0,034g, 0,16mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được tôi và được phân tích theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{29}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; theo thử nghiệm: 442,1.

Ví dụ 35. 4-amino-8-{1-[5-clo-2-etoxy-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on bis(trifloaxetat)



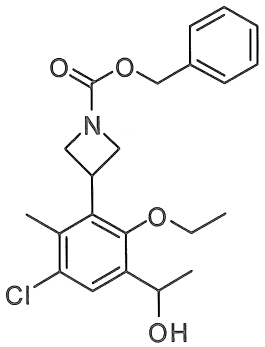
2 - TFA

Bước 1. Benzyl 3-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat



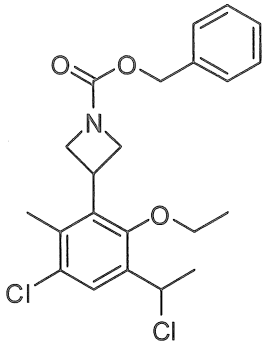
Kẽm (0,967g, 14,8mmol) được tạo huyền phù với 1,2-đibromoetan (0,085ml, 0,98mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (17ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 10 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. clorotrimetylsilan (0,125ml, 0,984mmol) được bổ sung nhỏ giọt và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch chứa benzyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (do PharmaBlock cung cấp) (3,9g, 12mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 40°C trong thời gian 1 giờ trước khi hỗn hợp gồm 1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon (4,4g, 13mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đi-paladi(0) (0,22g, 0,24mmol) và tri-(2-furyl)phosphin (0,12g, 0,50mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (30ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 70°C và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa ete và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,87g, 78%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{25}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 402,1; theo thử nghiệm: 402,1.

Bước 2. Benzyl 3-[3-clo-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat



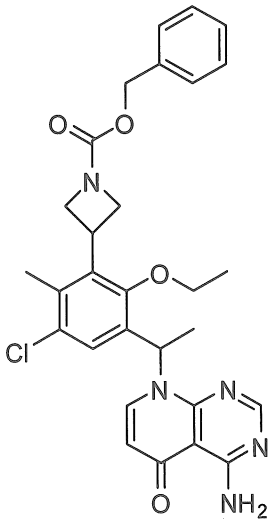
Natri tetrahyđroborat (0,040g, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl 3-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,35g, 0,87mmol) trong metanol (5ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra rượu thô (0,31g, 88%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{27}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 404,2; theo thử nghiệm: 404,0.

Bước 3. Benzyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat



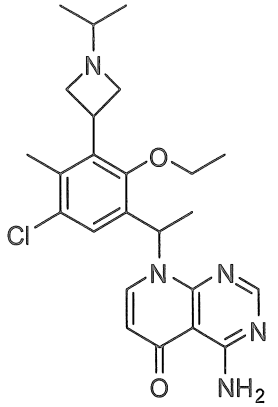
Xyanogen clorua (200mg, 1,1mmol) được bổ sung vào *N,N*-đimetylformamit (0,083ml, 1,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tạo ra chất rắn màu trắng (khoảng 10 phút), metylen clorua (5ml) được bổ sung vào, tiếp theo là benzyl 3-[3-clo-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-2-metylphenyl]azetiđ-in-1-carboxylat (310mg, 0,77mmol). Sau khi bổ sung vào xong, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, và sau đó được pha loãng bằng điclometan. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (140mg, 43%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 422,1; theo thử nghiệm: 422,0.

Bước 4. Benzyl 3-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-carboxylat



Benzyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (30mg, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (11,5mg, 0,0708mmol), xezi cacbonat (34mg, 0,10mmol) và kali iođua (1,2mg, 0,0071mmol) trong *N,N*-đi-metylformamit (0,2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ, được làm nguội và sau đó được pha loãng bằng nước, chiết bằng ete. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{29}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; theo thử nghiệm: 548,2.

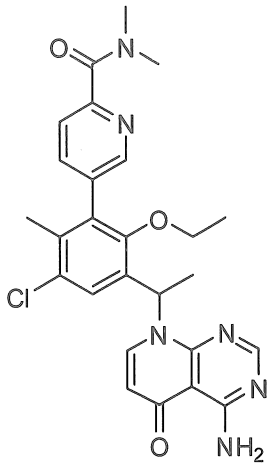
Bước 5. 4-amino-8-{1-[5-clo-2-etoxy-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metylphenyl]etyl}pyriđo[2,3-d]-pyrimiđin-5(8H)-on bis(trifloaxetat)



2 - TFA

Dung dịch nước hyđroclorua 0,25M (0,42ml, 0,10mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm benzyl 3-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-azetiđin-1-carboxylat (23mg, 0,042mmol) và 5% paladi trên cacbon (10mg) trong metanol (1,6ml). Huyền phù này được hyđro hóa trong điều kiện áp suất khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi lọc bỏ chất xúc tác, dịch lọc được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra 4-amino-8-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (7mg, 40%). *N,N*-điisopropyletylamin (0,02ml, 0,1mmol), tiếp theo là axeton (0,03ml, 0,4mmol), được bổ sung vào hỗn hợp gồm thô amin trong axetonitril (0,1ml)/metanol (0,1ml)/tetrahyđrofuran (0,1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (0,044g, 0,21mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được tôi bằng nước và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{31}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,1.

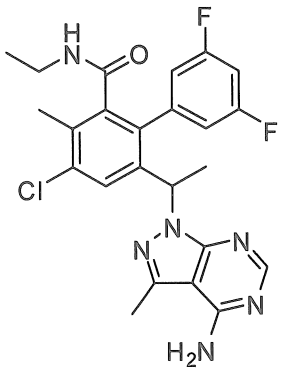
Ví dụ 36. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



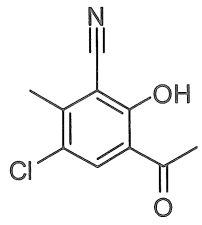
2 - TFA

5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (100mg, 0,3mmol, từ Ví dụ 14, bước 4, chất trung gian triệt quang) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-amino-pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (47mg, 0,29mmol), xezi cacbonat (130mg, 0,39mmol) và kali iođua (4,4mg, 0,026mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,8ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được pha loãng bằng MeOH, lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; theo thử nghiệm: 507,1.

Ví dụ 37. 6-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-4-clo-*N*-etyl-3',5'-điflo-3-metylbiphenyl-2-carboxamit



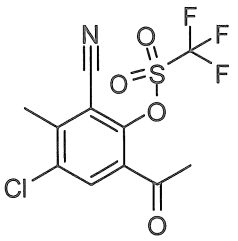
Bước 1. 3-Axetyl-5-clo-2-hyđroxy-6-metylbenzonitril



Hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-hyđroxy-4-metylphenyl)etanon (4,85g, 18,4mmol) và đồng xyanua (2,47g, 27,6mmol) trong *N*-metylpyroliđinon (15ml) được đun nóng ở 200°C trong thời

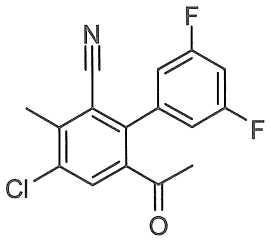
gian 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch HCl 1N. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối và làm khô trên magie sulfat, sau đó được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo (3,7g, 96%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_9ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 210,0; theo thử nghiệm: 210,1.

Bước 2. 6-Axetyl-4-clo-2-xyano-3-metylphenyl triflometansulfonat



Trietylamin (7,4ml, 53mmol), tiếp theo là triflometansulfonic anhyđrit (4,4ml, 26mmol), được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-axetyl-5-clo-2-hyđroxy-6-metylbenzonitril (3,70g, 17,6mmol) trong metylen clorua (70ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi được tôi bằng nước, hỗn hợp này được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô đến khô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,54g, 42%). Tính theo LCMS cho $C_{11}H_8ClF_3NO_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 342,0; theo thử nghiệm: 342,1.

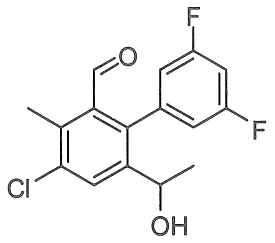
Bước 3. 6-Axetyl-4-clo-3',5'-điflo-3-metylbiphenyl-2-carbonitril



Dung dịch hai pha chứa 6-axetyl-4-clo-2-xyano-3-metylphenyl triflometansulfonat (3,07g, 8,98mmol) và axit (3,5-điflorophenyl)boronic (1,70g, 10,8mmol) trong toluen (30ml) /dung dịch nước natri hyđrocacbonat 0,8M (30ml, 30mmol) (đây là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) được loại khí bằng N_2. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,414g, 0,359mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong thời gian 5 phút và đun nóng ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc. Các lớp được tách và lớp nước được chiết thêm bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô thành chất rắn thô màu đậm. Nguyên liệu này được hòa tan trong $CHCl_3$ và tinh chế trên cột silicagel, rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn

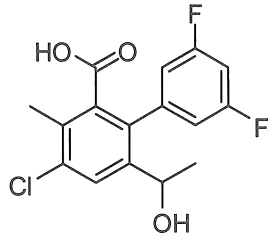
(2,71g, 99%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{11}ClF_2NO$ $(M+H)^+$: m/z = 306,0; theo thử nghiệm: 306,1.

Bước 4. 4-clo-3',5'-điflo-6-(1-hyđroxyetyl)-3-metylbiphenyl-2-carbalđehyt



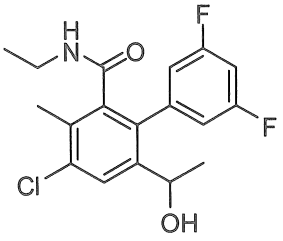
Dung dịch điisobutylnhôm hyđrua 1,0M trong hexan (19,9ml, 19,9mmol) ở -78°C được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-axetyl-4-clo-3',5'-điflo-3-metylbiphenyl-2-carbonitril (2,43g, 7,95mmol) trong metylen clorua (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và khuấy. Dung dịch nước hyđroclorua 5,0M (70ml) được bổ sung từ từ vào, và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và sau đó được cô đến khô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,4g, 97%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{12}ClF_2O$ $(M-OH)^+$: m/z = 293,1; theo thử nghiệm: 293,1.

Bước 5. Axit 4-clo-3',5'-điflo-6-(1-hyđroxyetyl)-3-metylbiphenyl-2-carboxylic



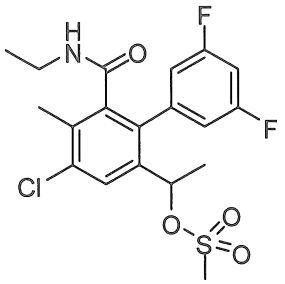
Dung dịch nước natri hyđroxit 1,0M (16ml, 16mmol), tiếp theo là dung dịch nước natri hyđroxit 1,0M, được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-3',5'-điflo-6-(1-hyđroxyetyl)-3-metylbiphenyl-2-carbalđehyt (1,00g, 3,22mmol) trong metanol (40ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được axit hóa từ từ đến độ pH 5 bằng dung dịch HCl 1N, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo (1,05g, 100%).

Bước 6. 4-clo-N-etyl-3',5'-điflo-6-(1-hyđroxyetyl)-3-metylbiphenyl-2-carboxamit



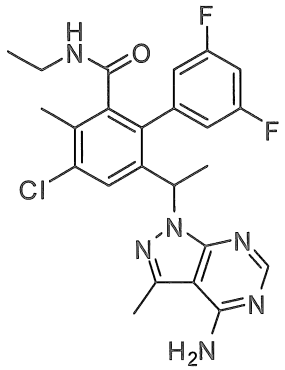
Hỗn hợp gồm axit 4-clo-3',5'-điflo-6-(1-hyđroxyetyl)-3-metylbiphenyl-2-carboxylic (250mg, 0,76mmol), etylamin hyđroclorua (94mg, 1,1mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (0,51g, 1,1mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. *N,N*-điisopropyletylamin (0,40ml, 2,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp thu. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, và sau đó được cô đến khô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (185mg, 68%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1; theo thử nghiệm: 354,0.

Bước 7. 1-{4-clo-6-[(etylamino)carbonyl]-3',5'-điflo-5-metylbiphenyl-2-yl}etyl metansulfonat



N,N-điisopropyletylamin (0,18ml, 1,0mmol), tiếp theo metansulfonyl clorua (0,061ml, 0,78mmol), được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-clo-*N*-etyl-3',5'-điflo-6-(1-hyđroxyetyl)-3-metylbiphenyl-2-carboxamit (185mg, 0,523mmol) trong metylen clorua (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, được làm nguội bằng cách rót lên nước đá, và chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng *dung dịch nước* natri bicabonat, làm khô trên magie sulfat, và làm bay hơi đến khô. Cặn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo (0,226g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 432,1; theo thử nghiệm: 432,1.

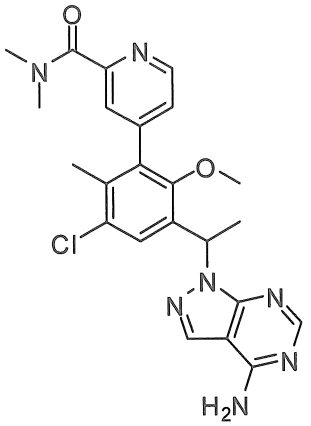
Bước 8. 6-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-4-clo-N-etyl-3',5'-điflo-3-metylbiphenyl-2-carboxamit



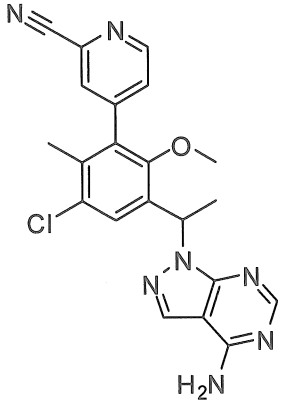
Natri hyđrua (14mg, 0,35mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin (do ChemBridge cung cấp) (26mg, 0,17mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,5ml).

Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, hỗn hợp gồm 1-{4-clo-6-[(etylamino)-carbonyl]-3',5'-điflo-5-metylbiphenyl-2-yl}etyl metansulfonat (50mg, 0,1mmol) trong *N,N*-đimetyl-formamit (0,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp thu được được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; theo thử nghiệm: 485,1

Ví dụ 38. 4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit

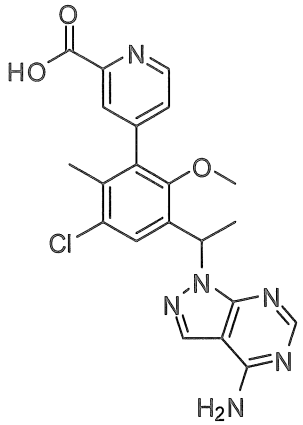


Bước 1. 4-{3-[1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-pyriđin-2-carbonitril



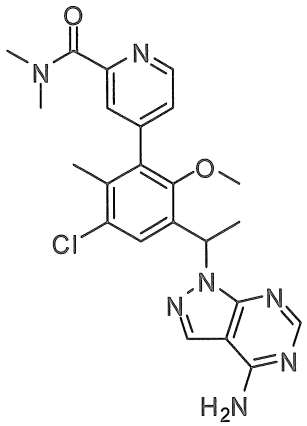
Natri hyđrua (20.mg, 0,50mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]pyriđin-2-carbonitril (từ Ví dụ 16, Bước 3) (90mg, 0,28mmol), 4-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimiđin (do Acros Organics cung cấp) (57mg, 0,42mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng nước và sau đó được lọc để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; theo thử nghiệm: 420,1

Bước 2. Axit 4-{3-[1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-pyriđin-2-carboxylic



Dung dịch nước natri hyđroxit 1,0M (0,3ml, 0,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carbonitril (60mg, 0,14mmol) trong etanol (0,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 95°C trong thời gian 6 giờ, sau đó được xử lý bằng dung dịch HCl đậm đặc để điều chỉnh độ pH đến ~ 3. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn thu được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Theo tính toán cho $C_{21}H_{20}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 439,1; theo thử nghiệm: 439,2

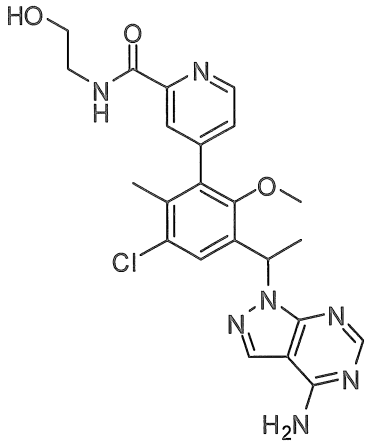
Bước 3. 4-{3-[1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Đimetylamin (2,0M) trong THF (0,14ml, 0,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carboxylic (18,6mg, 0,042mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (10mg, 0,03mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là bổ sung trietylamin (8,8µl, 0,064mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho

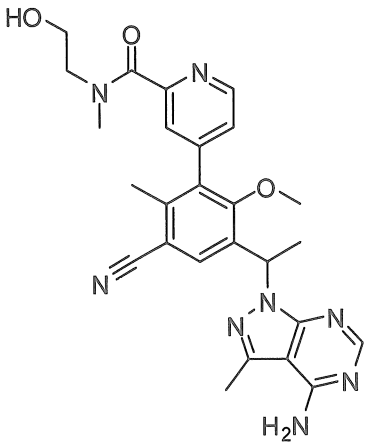
$C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; theo thử nghiệm: 466,2.

Ví dụ 39. 4-{3-[1-(4-amino-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)pyriđin-2-carboxamit



Etanolamin (2,0M) trong THF (0,14ml, 0,28mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-{3-[1-(4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carboxylic (từ Ví dụ 38, Bước 2) (18,6mg, 0,042mmol), benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (10mg, 0,03mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là bổ sung trietylamin (8,8µl, 0,064mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 482,2; theo thử nghiệm: 482,2.

Ví dụ 40. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit

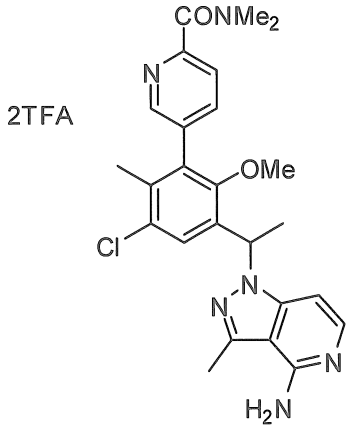


Điều chế sơ bộ chất xúc tác: Đimetylaxetamit (DMA) khan được sục dòng N_2 chậm trong thời gian 30 phút trước khi sử dụng. Dung dịch H_2SO_4 50mM được điều chế với 10ml đimetyl-

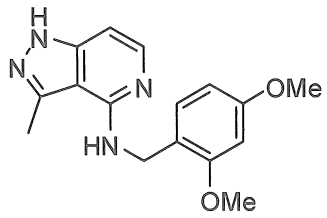
axetamit và 26,8µl dung dịch H_2SO_4 *đậm đặc* và sau đó được sục N_2 trong thời gian 10 phút. $Pd(OAc)_2$ (22,5mg, 100µmol) và 2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (95,3mg, 200µmol) được bổ sung vào bình loại dung tích 8ml có lắp thanh khuấy từ và nắp ngăn. Bình này được tháo rỗng và nạp N_2 ba lần, được sục dòng N_2 chậm trong thời gian 10 phút. H_2SO_4 (2,0ml, 50mM trong DMA) được bổ sung vào, và chất xúc tác hỗn hợp được khuấy trong bể dầu ở 80°C trong thời gian 30 phút để tạo ra dung dịch đồng nhất màu nâu cà phê.

Chất xúc tác nêu trên (0,05ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N*-(2-hyđroxyetyl)-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit (từ Ví dụ 19) (4,0mg, 0,0078mmol), kẽm (0,22mg, 0,0034mmol) và kẽm xyanua (0,92mg, 0,0078mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (0,1ml). Hỗn hợp này được loại khí và sau đó hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp thô này được phân tích theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 501,2; theo thử nghiệm: 501,2

Ví dụ 41. 5-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyriđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



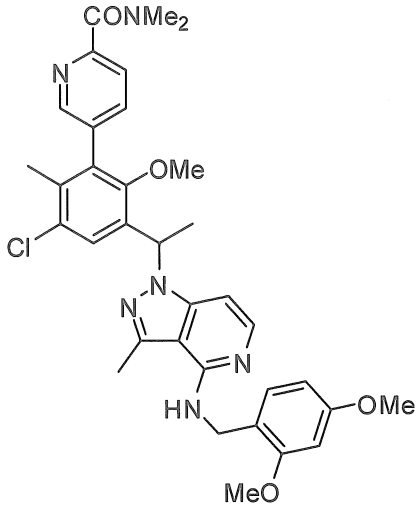
Bước 1: N-(2,4-Đimetoxybenzyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyriđin-4-amin



Dung dịch chứa 4-clo-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyriđin (330mg, 1,9mmol) và 1-(2,4-đimetoxyphenyl)metanamin (0,58ml, 3,9mmol) trong 1-butanol được đun nóng trong lò vi sóng ở 150°C trong thời gian 40 phút. Bước tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản

phẩm mong muốn (240mg, 42%). LCMS đối với $C_{16}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 299,1; theo thử nghiệm: 299,2.

Bước 2: 5-[3-Clo-5-(1-{4-[(2,4-đimetoxybenzyl)amino]-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyriđin-1-yl}etyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



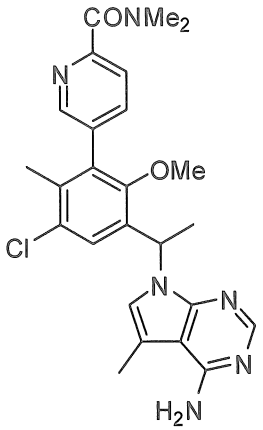
Dung dịch chứa *N*-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyriđin-4-amin (110mg, 0,37mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (2ml) được xử lý bằng natri hyđrua (30mg, 0,75mmol) và khuấy ở 20°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (130mg, 0,34mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (1ml) và đun nóng ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành cặn khô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (110mg, 49%). LCMS đối với $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 629,3; theo thử nghiệm: 629,1.

Bước 3: 5-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyriđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)

Dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-{4-[(2,4-đimetoxybenzyl)amino]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]-pyriđin-1-yl}etyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (85mg, 0,14mmol) trong metylen clorua (2ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (2ml) và khuấy ở 20°C trong thời gian 3 giờ và ở 40°C trong thời gian 20 phút. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% axit trifloaxetic, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (44mg, 46%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. LCMS đối với $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; theo thử nghiệm: 479,0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

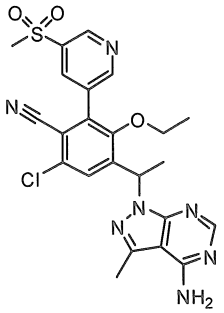
d$_6$): δ 12,8 (br s, 0,5 H), 8,50 (br s, 0,5 H), 8,37 (br s, 2 H), 7,91 - 7,86 (m, 0,5 H), 7,80 - 7,75 (m, 0,5 H), 7,68 - 7,58 (m, 3 H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H).

Ví dụ 42. 5-{3-[1-(4-amino-5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}-*N*,*N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit

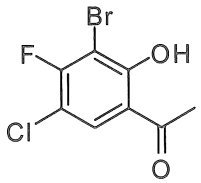


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 41, bước 2, bằng cách sử dụng 5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-4-amin [ACES Pharma, 57974] làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 18%. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. LCMS đối với $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 479,2; theo thử nghiệm: 479,3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 8,46 (br s, 1 H), 8,31 (br s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,87 - 7,83 (m, 1 H), 7,65 - 7,61 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 1,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Ví dụ 43. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]benzonitril

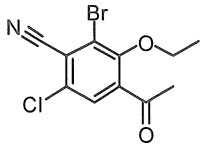


Bước 1. 1-(3-bromo-5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon



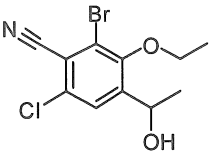
1-(5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon (từ Ví dụ 13, bước 1, chẳng hạn) (20,0g, 101mmol, 1,00 đương lượng) và dung dịch nước axit sulfuric 50% (120ml) được bổ sung vào bình này. Hỗn hợp thu được tăng nhiệt độ đến 60°C trong bể nước và khuấy. *N*-bromosucxinimit (21,52g, 120,9mmol, 1,20 đương lượng) được bổ sung thành ba phần [7,0g + 7,0g + 7,52g] vào trong các khoảng thời gian cách 8 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C trong thời gian 3 giờ, phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (160ml) và điclometan (DCM) (300ml), và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 0,5 giờ. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng điclometan (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1N (100ml x 2), nước (100ml), nước muối (60ml), và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (29,1g) ở dạng rắn màu hơi vàng. Sản phẩm thô được hòa tan trong HOAc (100ml) và sau đó được pha loãng bằng nước (200ml) và khuấy. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 1-(3-bromo-5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon (21,8g, 80,9%) ở dạng rắn màu hơi vàng. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,18 (s, 1 H, -OH), 7,78 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H).

Bước 2. 4-Axetyl-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril



1-(3-bromo-5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon (2,0g, 7,5mmol) được kết hợp với kali xyanua (0,58g, 9,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (16ml, 210mmol) và làm tăng nhiệt độ đến 85°C trong bể dầu. Sau khi làm nóng trong thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và iođoetan (0,90ml, 11mmol) và kali cacbonat (2,1g, 15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến 65°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Phản ứng hoàn thành sau khi làm nóng trong thời gian 3 giờ và hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, và làm khô trên magie sulfat. Dung dịch thu được cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril (1,15gm, 50%) ở dạng cặn rắn, tính theo LCMS cho $C_{11}H_9BrClNO_2(M+H)^+$: m/z = 301,9, 303,9; theo thử nghiệm: (không ion hóa)

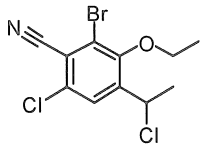
Bước 3. 2-bromo-6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)benzonitril



Natri tetrahyđroborat (38mg, 0,99mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-axetyl-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril (200mg, 0,7mmol) trong metanol (5ml, 100mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng

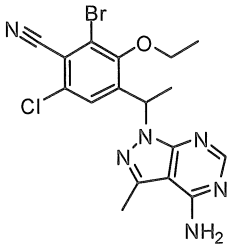
này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, cô và phân bố giữa nước và EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra 2-bromo-6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)benzonitril thô ở dạng dầu trong (0,15gm, 100%), tính theo LCMS cho $C_{11}H_{11}BrClNO_2(M+H)^+$: m/z = 303,9, 305,9; theo thử nghiệm: 304,0, 305,9.

Bước 4. 2-bromo-6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxybenzonitril



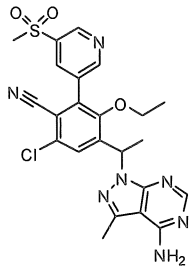
Xyanogen clorua (0,11g, 0,59mmol) được hòa tan trong *N,N*-đimetylformamit (3ml, 40mmol). Sau khi khuấy trong thời gian vài phút, dung dịch chứa 2-bromo-6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)benzonitril (150mg, 0,49mmol) trong metylen clorua (3ml, 50mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và điclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh, rửa giải gradien 0% đến 30% EtOAc/hexan để tạo ra 2-bromo-6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxybenzonitril (0,12gm, 75%) ở dạng bán rắn, tính theo LCMS cho $C_{11}H_{10}BrCl_2NO$ $(M+H)^+$: m/z = 323,9, 320,9; theo thử nghiệm: (ion hóa kém).

Bước 5. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril



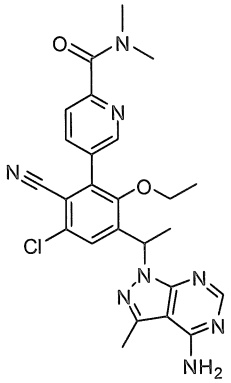
Natri hyđrua (16mg, 0,41mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (33mg, 0,22mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3ml, 40mmol) và khuấy trong thời gian 10 phút. 2-bromo-6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxybenzonitril (60mg, 0,2mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (2ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH 0% đến 10%, để tạo ra 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d-]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril (0,05gm, 60%) ở dạng rắn, tính theo LCMS cho $C_{17}H_{16}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 437,0, 435,0; theo thử nghiệm: 436,9, 434,7.

Bước 6. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]benzonitril



Dung dịch chứa natri cacbonat (10mg, 0,09mmol) trong nước (0,5ml, 30mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril (20mg, 0,04mmol) và 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin (19mg, 0,069mmol) trong axetonitril (2ml, 40mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ. Phức của [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol) được bổ sung vào và được khử khí thêm bằng N_2. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (axetonitril, nước, TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,004g, 20%) ở dạng rắn màu trắng vô định hình. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{22}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 512,1; theo thử nghiệm: 512,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,61 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,54 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

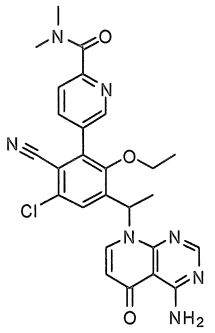
Ví dụ 44. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit



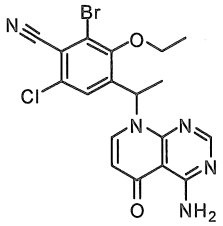
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 43, bước 6 nhưng bằng cách sử dụng *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)picolinamit (do Peptech cung cấp, số danh mục sản phẩm BE1622) để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (axetonitril, nước, TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,005g, 22%) ở dạng rắn màu trắng vô định hình. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS

cho $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 505,1; theo thử nghiệm: 505,1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,72 (dd, *J* = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 8,14 – 8,12 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 45. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxy-phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit

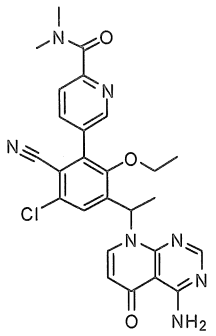


Bước 1. 4-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril



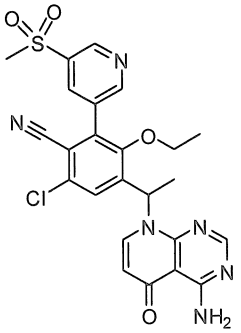
Natri hyđrua (16mg, 0,41mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-aminopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8H)-on (36mg, 0,22mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3ml, 40mmol) và khuấy trong thời gian 10 phút. 2-bromo-6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxybenzonitril (theo Ví dụ 43, bước 4) (60mg, 0,2mmol trong *N,N*-đimetylformamit (2ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (0% đến 10%), để tạo ra 4-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril (0,04g, 50%) ở dạng rắn, tính theo LCMS cho $C_{18}H_{15}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 450,0, 448,0; theo thử nghiệm: 450,0, 448,0.

Bước 2. 5-{3-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



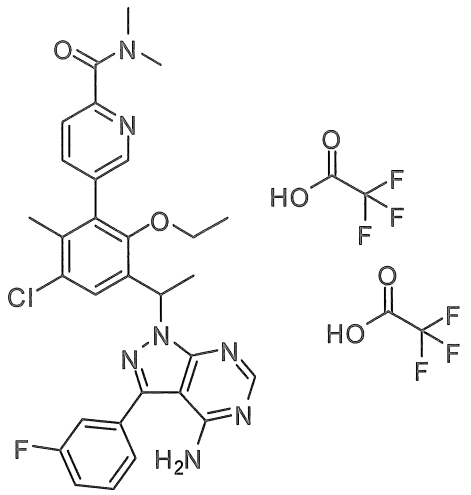
Dung dịch chứa natri cacbonat (10mg, 0,09mmol) trong nước (0,5ml, 30mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxy-benzonitril (20mg, 0,04mmol) và axit {6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}boronic (13mg, 0,069mmol) trong axetonitril (2ml, 40mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ. Phức của [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol) được bổ sung vào và được khử khí thêm bằng N_2. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (axetonitril, nước, TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,005g, 20%) ở dạng rắn màu trắng vô định hình. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{24}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 518,1; theo thử nghiệm: 518,1.

Ví dụ 46. 4-(1-(4-amino-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl)-6-clo-3-etoxy-2-(5-(metyl-sulfonyl)pyriđin-3-yl)benzonitril



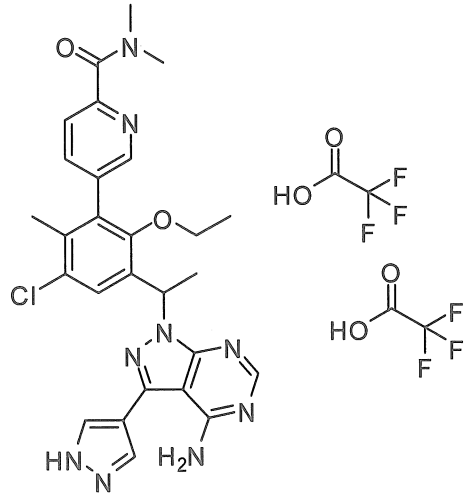
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách tương tự như nêu trong Ví dụ 45, Bước 2, nhưng bằng cách sử dụng 3-(metylsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin (do Anisyn Inc. cung cấp, số danh mục sản phẩm CT601515-3) để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế (axetonitril, nước, TFA) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,005g, 22%) ở dạng rắn màu trắng vô định hình. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{21}ClN_6O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 525,1; theo thử nghiệm: 525,2.

Ví dụ 47. 5-(3-{1-[4-amino-3-(3-florophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N*,*N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (2,9mg, 0,0025mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (từ Ví dụ 15) (15mg, 0,025mmol), axit (3-florophenyl)boronic (do Aldrich cung cấp) (6,9mg, 0,050mmol), natri cacbonat (16mg, 0,15mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,1ml) /nước (74µl) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 574,2; theo thử nghiệm: 574,2.

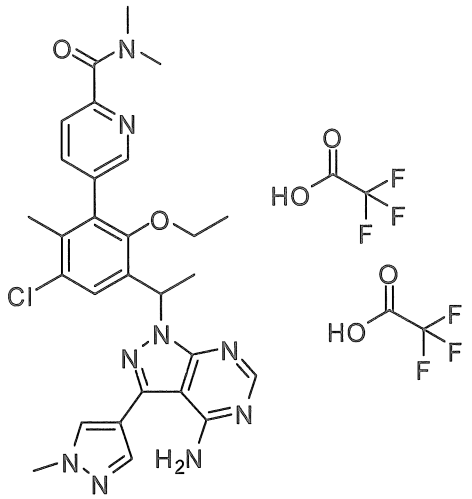
Ví dụ 48. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (do Aldrich cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho

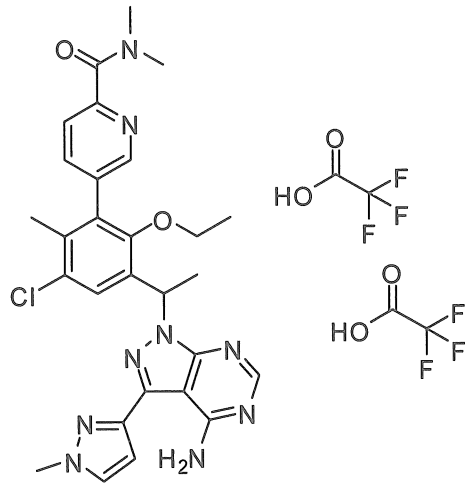
$C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 546,2; theo thử nghiệm: 546,2.

Ví dụ 49. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (do Aldrich cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 560,2; theo thử nghiệm: 560,2.

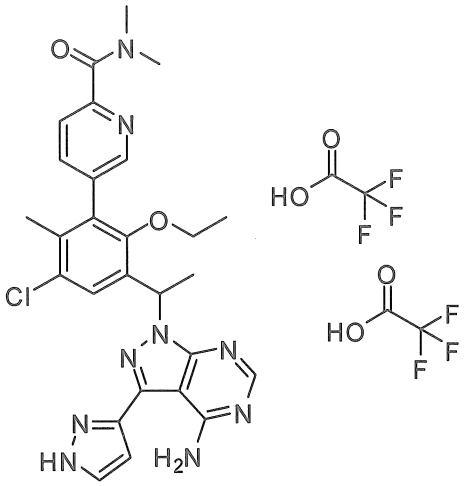
Ví dụ 50. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 1-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (do Frontier cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 560,2; theo thử nghiệm: 560,2.

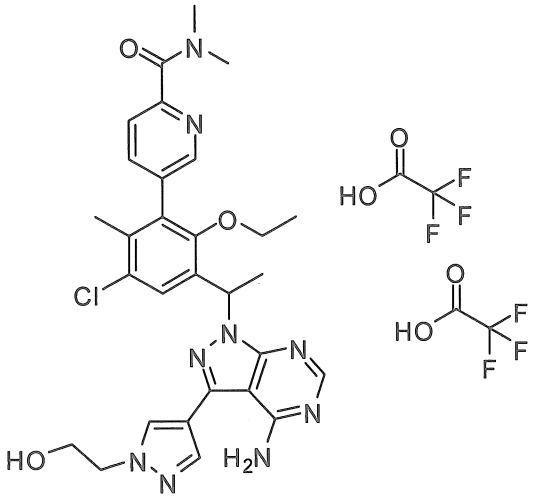
Ví dụ 51. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-

etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



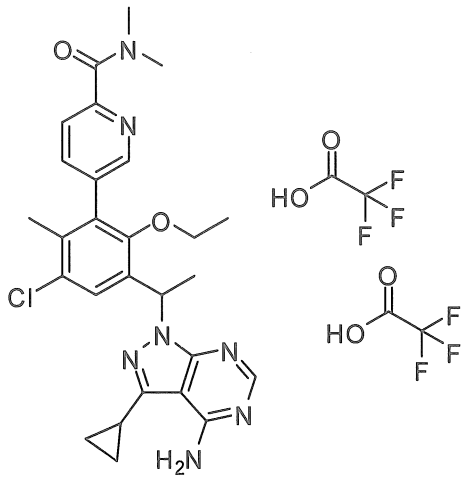
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-2-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (do Aldrich cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Hỗn hợp thô này được xử lý bằng dung dịch HCl đậm đặc (0,1ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trước khi tinh chế. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 546,2; theo thử nghiệm: 546,2.

Ví dụ 52. 5-[3-(1-{4-amino-3-[1-(2-hyđroxyetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl}etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



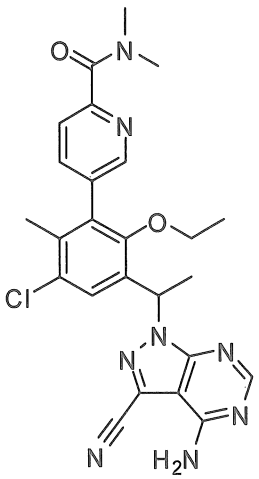
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 1-(2-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (từ Ví dụ 20, Bước 3) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Hỗn hợp thô này được xử lý bằng dung dịch HCl đậm đặc (0,1ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ trước khi tinh chế. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{29}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 590,2; theo thử nghiệm: 590,2.

Ví dụ 53. 5-{3-[1-(4-amino-3-xyclopropyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (11mg, 0,018mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 15), kali xyclopropyltrifloborat (3,2mg, 0,022mmol), kali phosphat (12mg, 0,054mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,42mg, 0,00036mmol) trong toluen (0,05ml) /nước (0,02ml) (theo tỷ lệ thể tích 3/1) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH, và sau đó được lọc. Dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 520,2; theo thử nghiệm: 520,2.

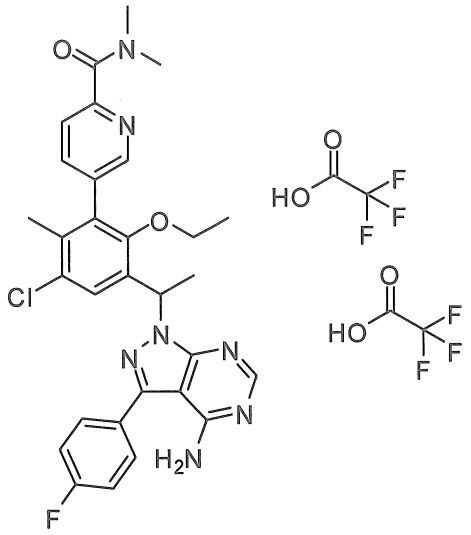
Ví dụ 54. 5-{3-[1-(4-amino-3-xyano-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (13mg, 0,021mmol, chất trung gian triệt

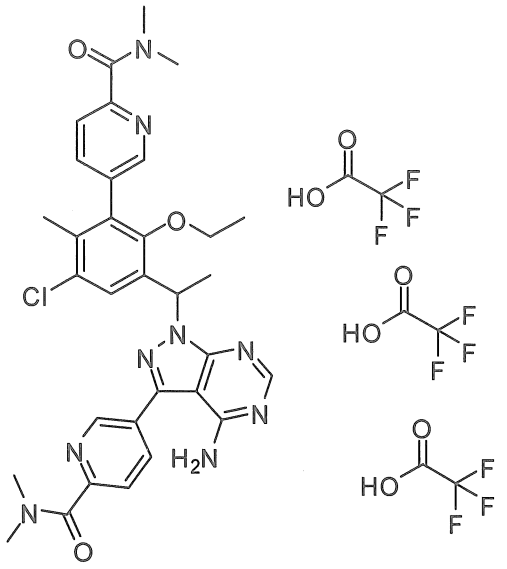
quang từ Ví dụ 15) và đồng xyanua (12mg, 0,13mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,2ml) được đun nóng ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; theo thử nghiệm: 505,2.

Ví dụ 55. 5-(3-{1-[4-amino-3-(4-florophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



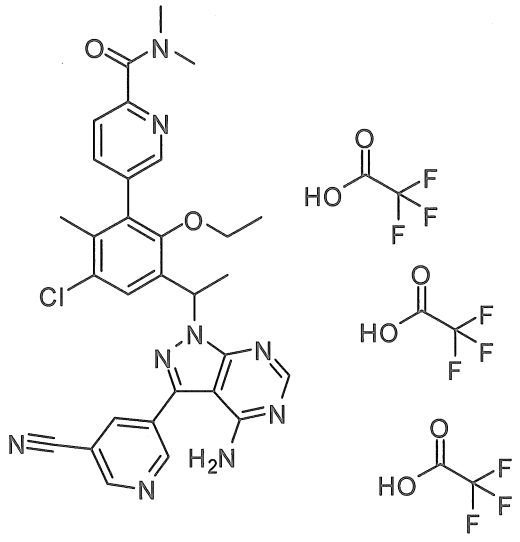
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng axit 4-florophenylboronic (do Aldrich cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 574,2; theo thử nghiệm: 574,2.

Ví dụ 56. 5-{4-amino-1-[1-(5-clo-3-{6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-3-yl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



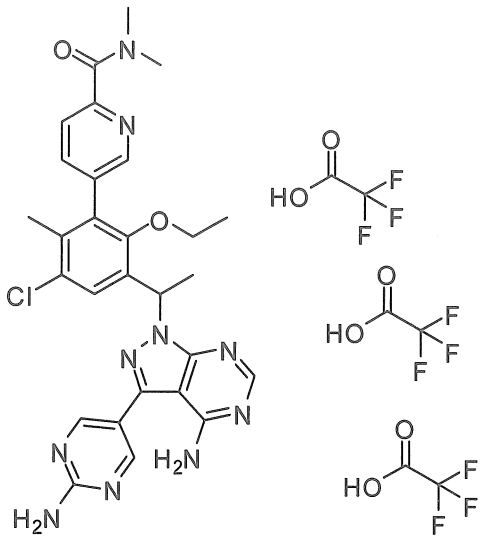
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng *N, N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (do PepTech cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 628,3; theo thử nghiệm: 628,3.

Ví dụ 57. 5-(3-{1-[4-amino-3-(5-xyanopyriđin-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



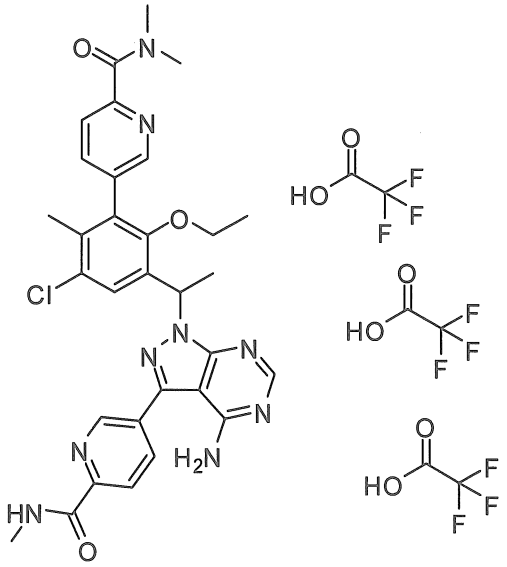
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)nicotinonitril (do Frontier cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{30}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 582,2; theo thử nghiệm: 582,2.

Ví dụ 58. 5-(3-{1-[4-amino-3-(2-aminopyrimiđin-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



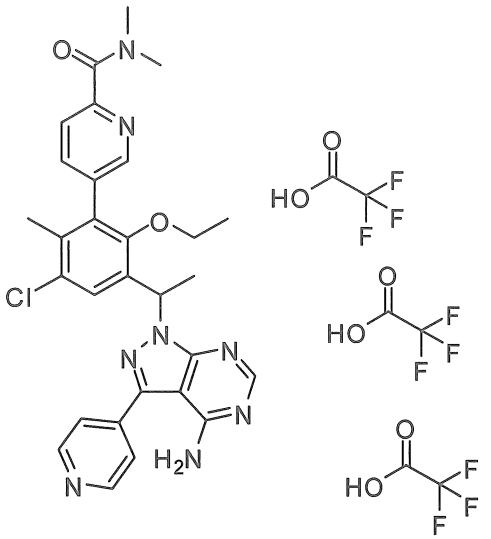
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyrimiđin-2-amin thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 573,2; theo thử nghiệm: 573,2.

Ví dụ 59. 5-{3-[1-(4-amino-3-{6-[(metylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



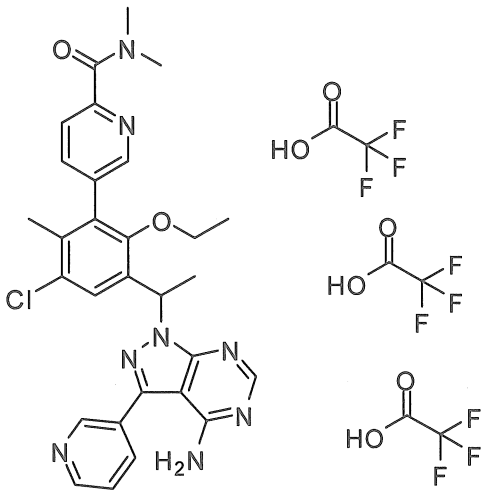
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng *N*-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (do Frontier cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{31}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 614,2; theo thử nghiệm: 614,2.

Ví dụ 60. 5-{3-[1-(4-amino-3-pyriđin-4-yl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



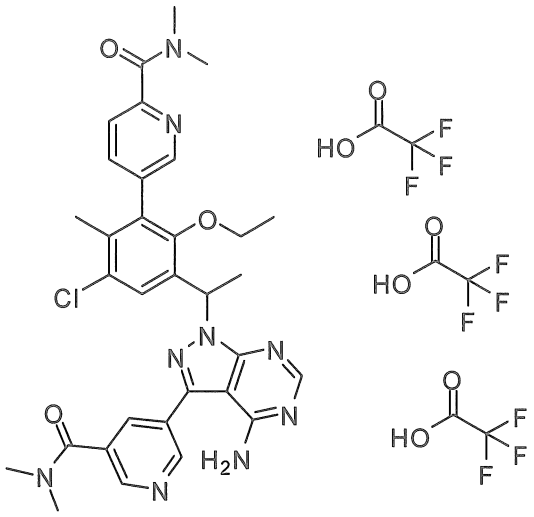
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng axit 4-pyriđinylboronic (do Aldrich cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2; theo thử nghiệm: 557,2.

Ví dụ 61. 5-{3-[1-(4-amino-3-pyriđin-3-yl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



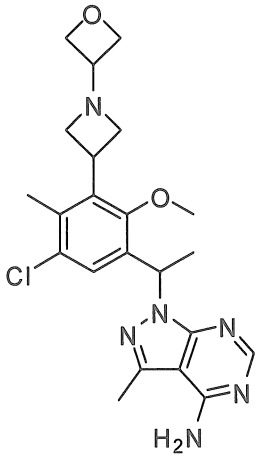
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng axit 3-pyriđinylboronic (do Aldrich cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2; theo thử nghiệm: 557,2.

Ví dụ 62. 5-{3-[1-(4-amino-3-{5-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



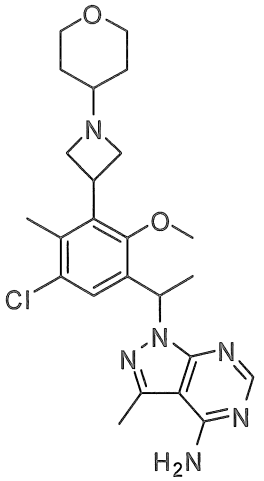
Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng *N, N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)nicotinamit (do PepTech cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 628,3; theo thử nghiệm: 628,3.

Ví dụ 63. 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-oxetan-3-ylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



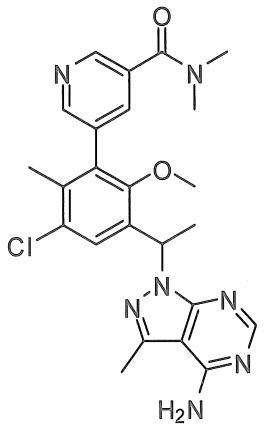
Nhựa chứa natri triaxetoxybohyđrua (40mg, 0,091mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (21mg, 0,046mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 2. Bước 1), oxetan-3-on (do Synthonix cung cấp, 3,6mg, 0,050mmol), và trietylamin (20µl, 0,14mmol) trong metylen clorua (0,32ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2mg, 9,9%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; theo thử nghiệm: 443,1.

Ví dụ 64. 1-(1-{5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-[1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)azetiđin-3-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Nhựa chứa natri triaxetoxybohyđrua (40mg, 0,091mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (21mg, 0,046mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 2. Bước 1)), tetrahyđro-4*H*-pyran-4-on (do Aldrich cung cấp, 4,6µl, 0,050mmol), và trietylamin (20µl, 0,14mmol) trong metylen clorua (0,32ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 471,2; theo thử nghiệm: 471,2.

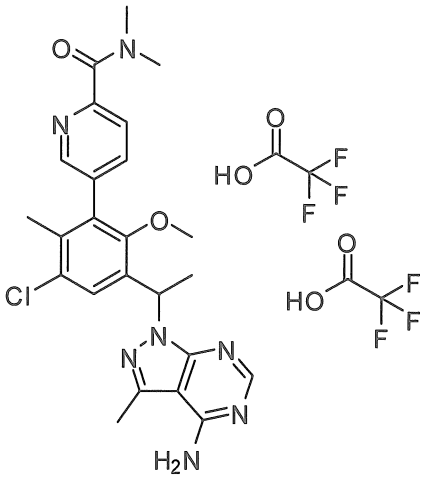
Ví dụ 65. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylnicotinamit



Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (25mg, 0,061mmol) (pic thứ nhất tinh khiết không đối xứng từ Ví dụ 20, Bước 2), *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)nicotinamit (do PepTech cung cấp) (25mg, 0,091mmol), natri cacbonat (13mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi

(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (9,9mg, 0,012mmol) trong axetonitril (0,8ml)/nước (0,3ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (1H, s), 8,54 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (2H, br s), 6,28 (1H, q, J = 6,5 Hz), 3,22 (3H, s), 2,95 (6H, m), 2,58 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,77 (3H, *d*, J = 6,5 Hz) ppm.

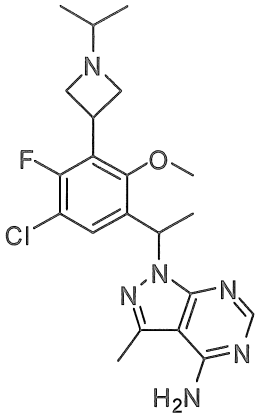
Ví dụ 66. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (25mg, 0,061mmol) (pic thứ nhất tinh khiết không đối xứng từ Ví dụ 20, Bước 2), *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (25mg, 0,091mmol), natri cacbonat (13mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi (II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (9,9mg, 0,012mmol) trong axetonitril (0,8ml)/nước (0,3ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,78 (2H, br s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, J = 7,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, J = 7,0 Hz) ppm.

Ví dụ 67. 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyra-

zolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (1,6g, 3,2mmol, từ Ví dụ 13, Bước 7) được xử lý bằng dung dịch hyđroclorua 4,0M trong đioxan (8,15ml, 32,6mmol) trong metylen clorua (17ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 391,1; theo thử nghiệm: 391,1.

Bước 2. 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

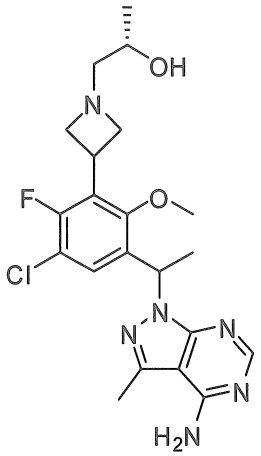
Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (2,5g, 5,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (0,90g, 1,9mmol, Ví dụ 67, bước 1), axeton (1,0ml, 14mmol) và trietylamin (2,5ml, 18mmol) trong metylen clorua (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc, rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô (870mg, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; theo thử nghiệm: 433,1

Bước 3. Chất đồng phân đối ảnh duy nhất của 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Các chất đồng phân đối ảnh của 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (870mg, 2,0mmol) được tách trên cột Phenomenex Lux Cellulose-2, rửa giải bằng 10% etanol trong hexan, với lưu tốc 18ml/phút, và cột nạp ~8mg/lần nạp để tách hai chất đồng phân đối ảnh. Pic thứ nhất thời gian lưu 10,9 phút; Pic thứ hai thời gian lưu 13,6 phút. Các phân đoạn của pic thứ nhất (110mg, 13%) được cô và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng

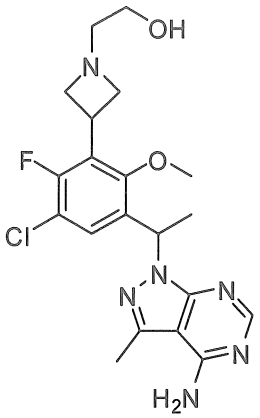
một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; theo thử nghiệm: 433,1

Ví dụ 68. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol



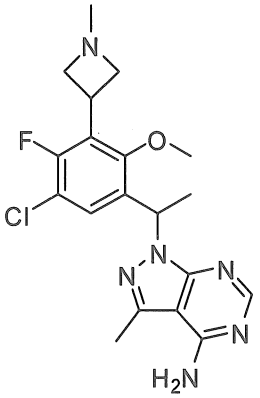
(*S*)-(-)-metyloxiran (6,8µl, 0,097mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (15mg, 0,032mmol, từ Ví dụ 67, Bước 1) và trietylamin (18µl, 0,13mmol) trong etanol (0,53ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 90°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Các chất đồng phân đối ảnh được tách trên cột Phenomenex Lux Cellulose C-4 (5µM, 21,2 x 250mm), rửa giải bằng 20% etanol trong hexan, với lưu tốc 18ml/phút, để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Pic thứ nhất (2,7mg, 18%) thời gian lưu 8,9 phút; tính theo LCMS cho $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 449,2; theo thử nghiệm: 449,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8,11(1H, s), 7,42 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,25 (2H, br s), 6,21 (1H, q, *J* = 7,5 Hz), 4,28 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 3,82 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,28 (2H, m), 1,70 (2H, d, *J* = 7,5 Hz), 1,00 (3H, d, *J* = 6,0 Hz) ppm. Pic thứ hai thời gian lưu 10,0 phút.

Ví dụ 71. 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-yl)etanol



{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}axetalđehyt (39µl, 0,20mmol), tiếp theo là natri triaxetoxybohyđrua (22mg, 0,10mmol), được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (19mg, 0,041mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 67, Bước 1) và trietylamin (28µl, 0,20mmol) trong metanol (0,1ml)/axetonitril (0,1ml)/tetrahyđrofuran (0,1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước hyđroclorua 6,0M (0,07ml, 0,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5mg, 13%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2; theo thử nghiệm: 435,1.

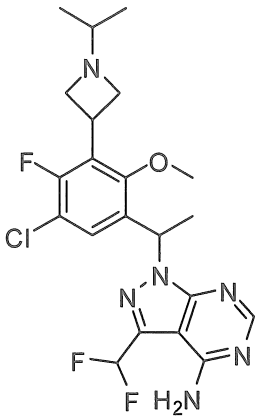
Ví dụ 72. 1-{1-[5-clo-4-flo-2-metoxy-3-(1-oxetan-3-ylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Dung dịch formalđehyt 37% (15µl, 0,20mmol), tiếp theo là natri triaxetoxybohyđrua (22mg, 0,10mmol), được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (19mg, 0,041mmol chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 67, Bước 1) và trietylamin (28µl, 0,20mmol) trong metanol (0,1ml)/axetonitril (0,1ml)/tetrahyđrofuran (0,1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm

mong muốn (1,2mg, 6,3%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,1.

Ví dụ 73. 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Kali iođua (34mg, 0,20mmol) và xezi cacbonat (0,99g, 3,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-2-flo-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat (0,77g, 2,0mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 13, Bước 6,), 3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (0,58g, 2,2mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (6,9ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 140°C và khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch trong được đưa vào nước và etyl axetat (EtOAc). Chất rắn được pha loãng bằng nước và EtOAc, và khuấy cho đến khi hòa tan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,55g, 45%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 603,1; theo thử nghiệm: 602,9.

Bước 2. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (0,105g, 0,0910mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,55g, 0,91mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (0,281g, 1,82mmol), natri cacbonat (0,580g, 5,47mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (5ml)/nước (2,73ml) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan, tiếp theo là 0% đến 10% MeOH trong điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,34g, 74%). Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 503,2; theo thử nghiệm: 503,1.

Bước 3. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat

N-metylmorpholin *N*-oxit (87mg, 0,74mmol) và nước (2,1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (340mg, 0,680mmol) trong rượu tert-butylic (5ml). Sau đó, dung dịch osmi tetraoxit 4% (0,21ml, 0,034mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong thời gian 3 giờ, một đương lượng nữa *N*-metylmorpholin *N*-oxit được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô (0,4g, 100%) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{31}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2; theo thử nghiệm: 537,2.

Bước 4. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Dung dịch axit axetic (0,011ml, 0,19mmol) và natri periođat (0,478g, 2,23mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,40g, 0,74mmol) trong tetrahyđrofuran (5,6ml)/nước (3,4ml). Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,35g, 92%) mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{27}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; theo thử nghiệm: 505,1.

Bước 5. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Đietylaminolưu huỳnh triflorua (0,23ml, 1,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,35g, 0,69mmol) trong metylen clorua (4ml) đã được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc sau đó được cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,21g, 57%). Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 527,2; theo thử nghiệm: 527,2.

Bước 6. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

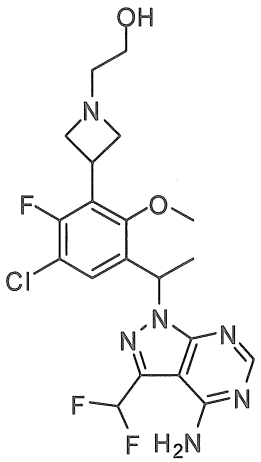
tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-

flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,21g, 0,40mmol) được xử lý bằng dung dịch hyđroclorua 4,0M trong đioxan (1ml, 4mmol) trong metylen clorua (4ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,177g, 89%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{19}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 427,1; theo thử nghiệm: 427,1.

Bước 7. 1-{1-[5-clo-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (0,12g, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (45mg, 0,090mmol), axeton (37mg, 0,63mmol) và trietylamin (63µl, 0,45mmol) trong metylen clorua (0,9ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc, cô và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5mg, 6,8%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,2.

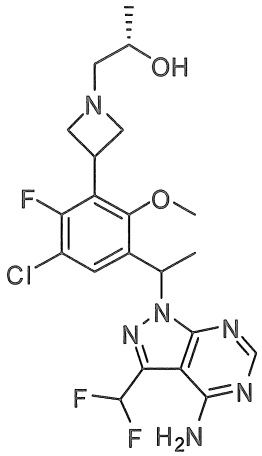
Ví dụ 74. 2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-yl]etanol



Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (0,12g, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (45mg, 0,090mmol), {[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}axetalđehyt (110mg, 0,63mmol) và trietylamin (63µl, 0,45mmol) trong metylen clorua (0,9ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc. Dịch lọc được xử lý bằng dung dịch nước hyđroclorrua 6,0M (0,2ml, 0,9mmol), và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5mg, 5,6%). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 471,1; theo thử nghiệm: 471,2. Sản phẩm triệt quang được tách trên cột Phenomenex Lux Cellulose-4, rửa giải

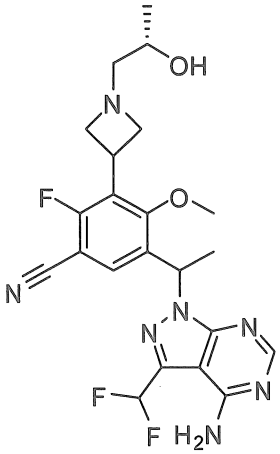
bằng 20% etanol trong hexan, với lưu tốc 18ml/phút, và cột nạp ~4mg/lần nạp để tách hai chất đồng phân đối ảnh. Pic thứ nhất thời gian lưu 13,1 phút; Pic thứ hai thời gian lưu 16,3 phút.

Ví dụ 76. (2S)-1-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-yl]propan-2-ol



(*S*)-(-)-metyloxiran (18µl, 0,26mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-4-flo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (51mg, 0,10mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 73, Bước 6) và trietylamin (57µl, 0,41mmol) trong etanol (1,7ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 90°C trong thời gian 3 giờ, và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,7mg, 5,3%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; theo thử nghiệm: 485,1.

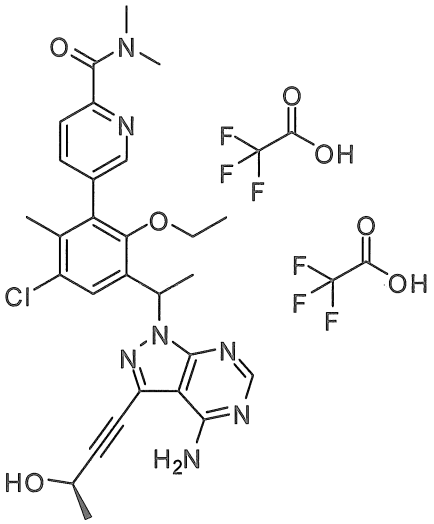
Ví dụ 77. 5-(1-(4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-2-flo-3-(1-((S)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-4-metoxybenzonitril



Kẽm (1,0mg, 0,016mmol), bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi (6,5mg, 0,013mmol) và *N*-metylpyroliđinon (0,20ml, 2,0mmol) được bổ sung vào bình chịu được vi sóng chứa (2*S*)-1-[3-(3-{1-[4-

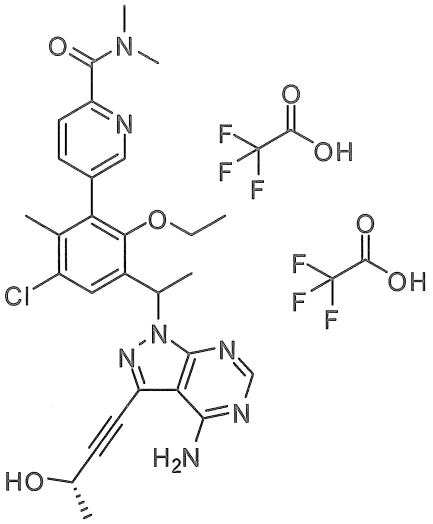
amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-yl]propan-2-ol (16mg, 0,032mmol, từ Ví dụ 76). Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong thời gian vài phút trước khi bổ sung kẽm xyanua (7,5mg, 0,064mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 130°C qua đêm và sau đó được làm nguội và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,8mg, 11,2%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{25}F_3N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 476,2; theo thử nghiệm: 476,2

Ví dụ 79. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(3*R*)-3-hyđroxybut-1-yn-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl}-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



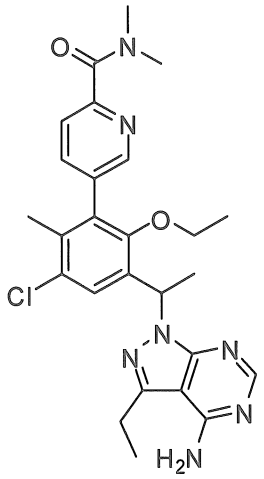
Hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (9,8mg, 0,016mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 15) và đồng(I) iođua (0,6mg, 0,003mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,32ml) được xử lý bằng (2*R*)-but-3-yn-2-ol (11,3mg, 0,162mmol), trietylamin (4,5µl, 0,032mmol) và tetrakis-(tri-phenylphosphin)-paladi(0) (1,9mg, 0,0016mmol) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối bis-TFA (4,3mg, 44%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; theo thử nghiệm: 548,1.

Ví dụ 80. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(3*S*)-3-hyđroxybut-1-yn-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl}etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 79, với (2*S*)-but-3-yn-2-ol thay cho (2*R*)-but-3-yn-2-ol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2; theo thử nghiệm: 548,1.

Ví dụ 81. 5-{3-[1-(4-amino-3-etyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Bước 1. 5-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

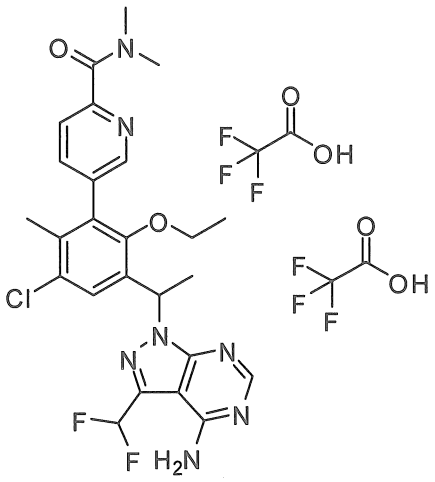
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (25mg, 0,021mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (130mg, 0,21mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 15), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (66mg, 0,43mmol), natri cacbonat (136mg, 1,29mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (1ml)/nước (0,64ml) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ được cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan tiếp theo là 0% đến 10% MeOH trong điclometan) để tạo ra sản

phẩm mong muốn (94mg, 86%). Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 506,2; theo thử nghiệm: 506,2.

Bước 2. 5-{3-[1-(4-amino-3-etyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

5-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (14mg, 0,028mmol) và 5% platin trên cacbon (14mg) được kết hợp trong metanol (1ml), và dung dịch nước hyđroclorua 0,25M (0,28ml, 0,069mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó. Huyền phù này được hyđro hóa trong điều kiện áp suất khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Huyền phù này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,9mg, 28%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 508,2; theo thử nghiệm: 508,3.

Ví dụ 82. 5-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



Bước 1. 5-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

N-metylmorpholin *N*-oxit (20mg, 0,17mmol) và nước (0,50ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (80mg, 0,16mmol, từ Ví dụ 81, Bước 1) trong rượu tert-butylic (1ml). Sau đó, dung dịch 4% osmi tetraoxit (5,0µl, 0,00079mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong thời gian 3 giờ, một đương lượng nữa *N*-metylmorpholin *N*-oxit được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và lọc, cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,64g, 95%). Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{31}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 540,2; theo thử nghiệm: 540,2.

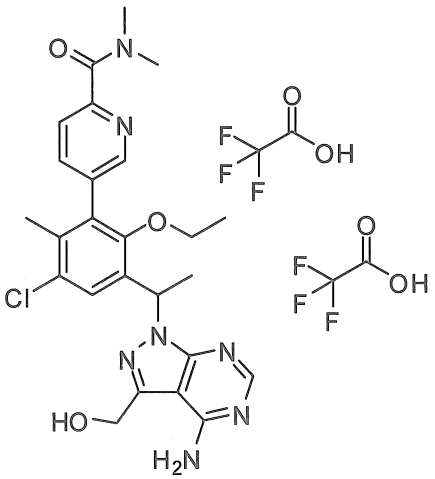
Bước 2. 5-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Axit axetic (1,9µl, 0,034mmol) và natri periođat (83mg, 0,39mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (70mg, 0,13mmol) trong tetrahyđrofuran (0,98ml) và nước (0,59ml). Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,059g, 90%). Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 508,2; theo thử nghiệm: 508,1.

Bước 3. 5-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)

Đietylaminolưu huỳnh triflorua (5,7µl, 0,043mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (8,8mg, 0,017mmol) trong metylen clorua (0,1ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối bis-TFA(0,7mg, 8%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 530,2; theo thử nghiệm: 530,0.

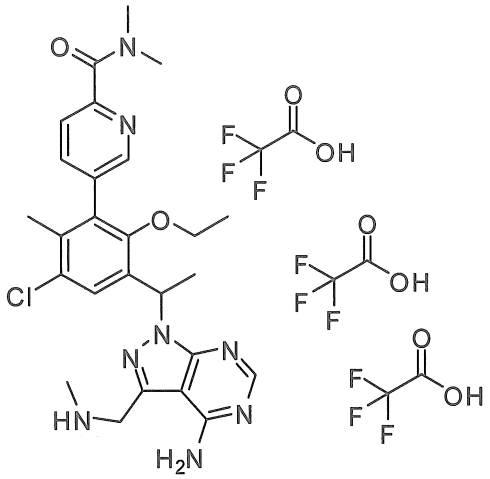
Ví dụ 83. 5-(3-{1-[4-amino-3-(hyđroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



5-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (5,6mg, 0,011mmol, từ Ví dụ 82, Bước 2) được xử lý bằng natri tetrahyđroborat (0,5mg, 0,01mmol) trong metanol (0,09ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời

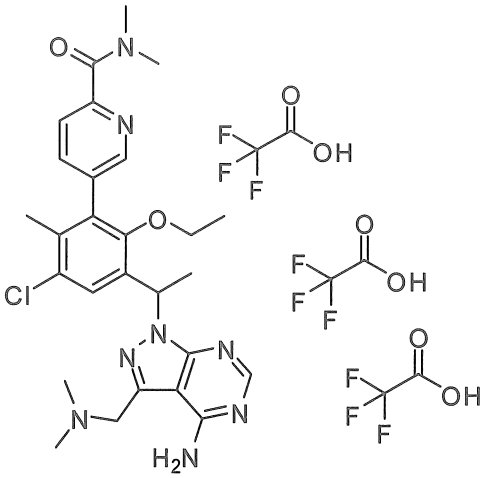
gian 1 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (2,5mg, 45%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2; theo thử nghiệm: 510,0.

Ví dụ 84. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(metylamino)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl}etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



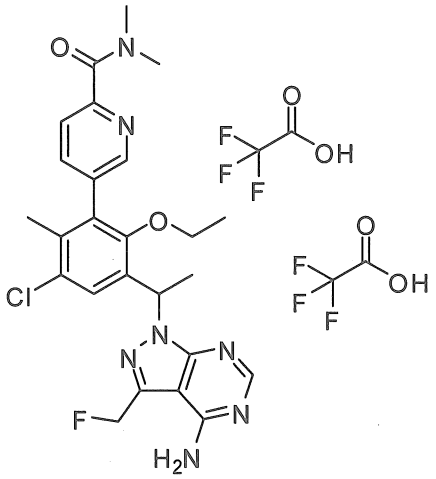
Dung dịch chứa 2,0M metylamin trong THF (43µl, 0,087mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (8,8mg, 0,017mmol, từ Ví dụ 82, Bước 2) trong metanol (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi bổ sung natri tetrahyđroborat (1,3mg, 0,035mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (4,2mg, 48%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; theo thử nghiệm: 523,0

Ví dụ 85. 5-[3-(1-{4-amino-3-[(đimetylamino)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl}etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit tris(trifloaxetat)



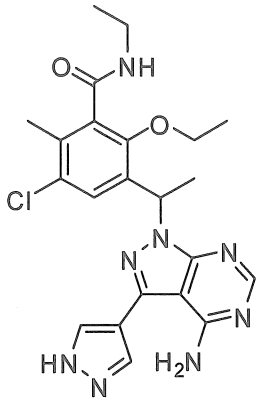
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 84, với dung dịch chứa 2,0 đimetylamin trong THF thay cho dung dịch chứa 2,0M metylamin trong THF. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{27}H_{34}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2; theo thử nghiệm: 537,1.

Ví dụ 86. 5-(3-{1-[4-amino-3-(flometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



2-metoxy-*N*-(2-metoxyetyl)-*N*-(triflo-λ(4)-sulfanyl)etanamin (12µl, 0,065mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 5-(3-{1-[4-amino-3-(hyđroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (22mg, 0,043mmol, từ Ví dụ 83) trong metylen clorua (0,1ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (3,9mg, 18%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{28}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 512,2; theo thử nghiệm: 512,0.

Ví dụ 87. 3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



Bước 1. 1-(5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-vinylphenyl)etanon

Hỗn hợp gồm 1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon (1,1g, 3,2mmol, điều chế được từ Ví dụ 14, Bước 1), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (0,66ml, 3,9mmol), [1,1'-bis(đi phenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,26g, 0,32mmol) và kali cacbonat (1,3g, 9,4mmol) trong 1,4-đioxan (10ml)/nước (5ml) được loại khí bằng N_2 và đun nóng ở 80°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,64g, 82%). Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{16}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 239,1; theo thử nghiệm: 239,1.

Bước 2. 1-[5-clo-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-2-etoxy-4-metylphenyl]etanon

N-metylmorpholin *N*-oxit (0,318g, 2,72mmol) và nước (7,8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-vinylphenyl)etanon (0,59g, 2,5mmol) trong rượu tert-butylic (20ml). Sau đó, dung dịch osmi tetraoxit 4% (0,078ml, 0,012mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Sau 3 giờ, một đương lượng nữa *N*-metylmorpholin *N*-oxit được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ nữa. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,64g, 95%). Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{17}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 295,1; theo thử nghiệm: 295,1.

Bước 3. 3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylbenzalđehyt

Axit axetic (35µl, 0,61mmol) và natri periođat (1,50g, 7,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[5-clo-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-2-etoxy-4-metylphenyl]etanon (0,64g, 2,3mmol) trong tetra-hyđrofuran (18ml) và nước (11ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,58g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{14}ClO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 241,1; theo thử nghiệm: 241,1.

Bước 4. Axit 3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylbenzoic

Dung dịch chứa 3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylbenzalđehyt (0,58g, 2,4mmol) và natri phosphat monobazơ monohyđrat (116mg, 0,844mmol) trong axetonitril (11,8ml) và nước (2,5ml) được làm nguội trong bể nước đá. Dung dịch hyđro peroxit 30% (0,98ml, 9,6mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là natri clorit (0,545g, 4,82mmol) rắn. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch HCl 1M, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,67g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{13}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 279,1; theo thử nghiệm: 279,0.

Bước 5. 3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-N-etyl-6-metylbenzamit

Benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (0,67g, 1,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-metylbenzoic (0,26g, 1,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (5ml). Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút, *N,N*-điisopropyletylamin (0,35ml, 2,0mmol) và dung dịch chứa 2,0M etylamin trong THF (2,5ml, 5,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng nước, và chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế trên cột silicagel (rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,2g, 70%). Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{19}ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 284,1; theo thử nghiệm: 284,1.

Bước 6. 3-clo-6-etoxy-N-etyl-5-(1-hyđroxyetyl)-2-metylbenzamit

3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit (0,2g, 0,7mmol) được xử lý bằng natri tetra-hyđroborat (0,032g, 0,84mmol) trong metanol (6ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và lọc, cô để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{21}ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 286,1; theo thử nghiệm: 286,1.

Bước 7. 3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-N-etyl-2-metylbenzamit

Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (0,15g, 0,84mmol) và *N,N*-đimetylformamit (0,065ml, 0,84mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 3-clo-6-etoxy-*N*-etyl-5-(1-hyđroxyetyl)-2-metylbenzamit (0,16g, 0,56mmol) trong metylen clorua (3,1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng nước, cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,13g, 76%). Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{20}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 304,1; theo thử nghiệm: 304,1.

Bước 8. 3-[1-(4-amino-3-iođo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-N-etyl-6-metyl-

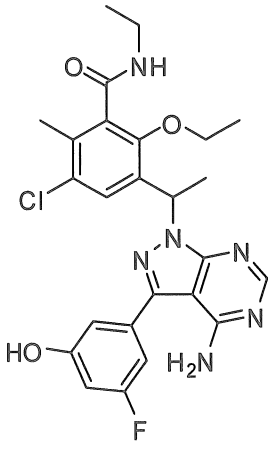
benzamit

Hỗn hợp gồm 3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-*N*-etyl-2-metylbenzamit (130mg, 0,43mmol), 3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (120mg, 0,47mmol), xezi cacbonat (210mg, 0,64mmol) và kali iođua (7,1mg, 0,043mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (1ml) được đun nóng ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete, rửa bằng nước, và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,14g, 62%). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}ClIN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 529,1; theo thử nghiệm: 528,9.

Bước 9. 3-{1-[4-amino-3-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-N-etyl-6-metylbenzamit

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,0mg, 0,0017mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit (9,0mg, 0,017mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (6,6mg, 0,034mmol), natri cacbonat (11mg, 0,10mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,1ml)/nước (51µl) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C qua đêm. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,9mg, 10%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,0.

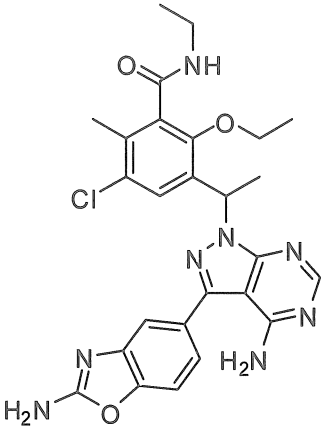
Ví dụ 88. 3-{1-[4-amino-3-(3-flo-5-hyđroxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 87, Bước 9 (chất trung gian triệt quang), với axit (3-flo-5-hyđroxyphenyl)boronic thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 513,2; theo thử nghiệm: 513,0.

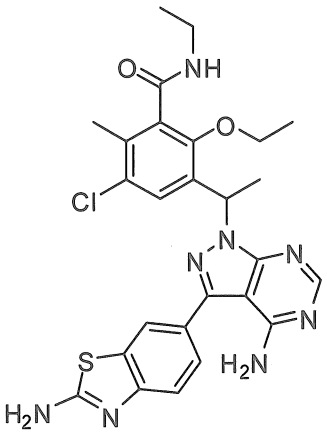
Ví dụ 89. 3-(1-(4-amino-3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-

clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



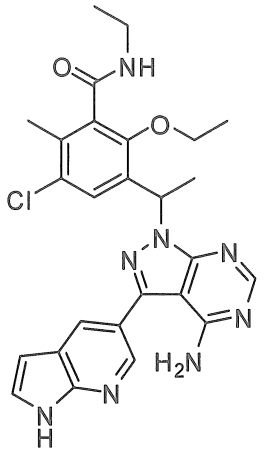
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 87, Bước 9 (chất trung gian triệt quang), với 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,3-benzoxazol-2-amin thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 535,2; theo thử nghiệm: 535,0.

Ví dụ 90. 3-{1-[4-amino-3-(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



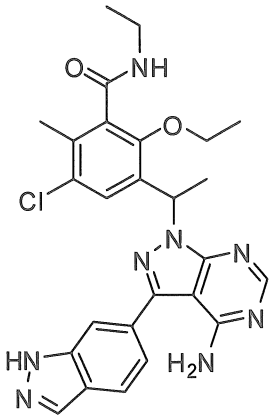
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 87, Bước 9 (chất trung gian triệt quang), với 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,3-benzothiazol-2-amin thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 551,2; theo thử nghiệm: 551,0.

Ví dụ 91. 3-{1-[4-amino-3-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



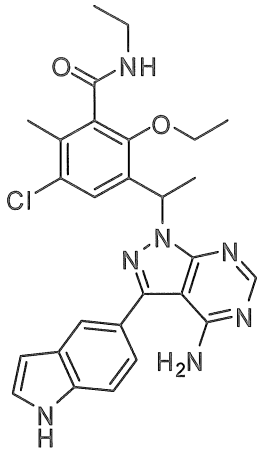
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 87, Bước 9 (chất trung gian triệt quang), với 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyriđin thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; theo thử nghiệm: 519,0.

Ví dụ 92. 3-{1-[4-amino-3-(1*H*-inđazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



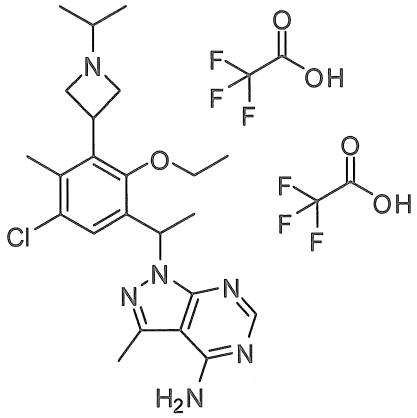
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 87, Bước 9 (chất trung gian triệt quang), với 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-inđazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; theo thử nghiệm: 519,0.

Ví dụ 93. 3-{1-[4-amino-3-(1*H*-inđol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-*N*-etyl-6-metylbenzamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 87, Bước 9 (chất trung gian triệt quang), với 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-inđol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{27}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 518,2; theo thử nghiệm: 518,0.

Ví dụ 94. 1-{1-[5-clo-2-etoxy-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)



Bước 1. Benzyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm benzyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (0,375g, 0,888mmol, từ Ví dụ 35, Bước 3), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (0,16g, 1,1mmol), xezi cacbonat (0,43g, 1,3mmol) và kali iođua (15mg, 0,089mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (2,8ml) được đun nóng ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete, và rửa bằng nước. Các lớp hữu cơ được cô và tinh chế trên silicagel (rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,24g, 50%). Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 535,2; theo thử nghiệm: 535,0. Các chất đồng phân đối ảnh được tách trên cột Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5µM, 21,2 x 250mm), rửa giải bằng 20% etanol trong hexan, với lưu tốc 18ml/phút, và cột nạp ~4,5mg/lần nạp để tách hai chất đồng phân đối ảnh. Thời gian lưu của pic thứ nhất: 21,2 phút; thời gian lưu của pic thứ hai: 24,6 phút.

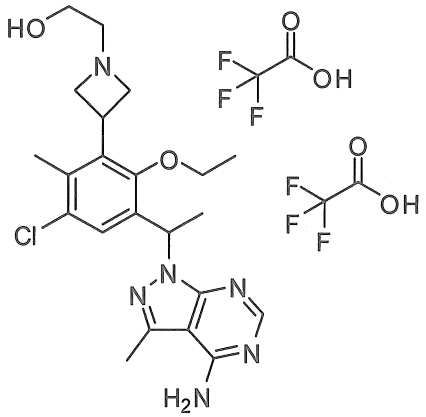
Bước 2. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Benzyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (170mg, 0,32mmol, chất trung gian triệt quang) và 5% paladi (80mg) được kết hợp trong metanol (12ml), dung dịch nước hyđroclorua 0,25M (3,2ml, 0,79mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đó. Huyền phù này được hyđro hóa trong điều kiện áp suất khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Huyền phù này được lọc. Dịch lọc được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$ và lọc, cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (117mg, 92%). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; theo thử nghiệm: 401,1.

Bước 3. 1-{1-[5-clo-2-etoxy-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin bis(trifloaxetat)

Axeton (9,3µl, 0,13mmol) được bổ sung vào 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (10,2mg, 0,0254mmol) trong metanol (0,1ml)/tetrahyđrofuran (0,1ml)/axetonitril (0,1ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (16mg, 0,076mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (2,3mg, 22%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 443,2; theo thử nghiệm: 443,1.

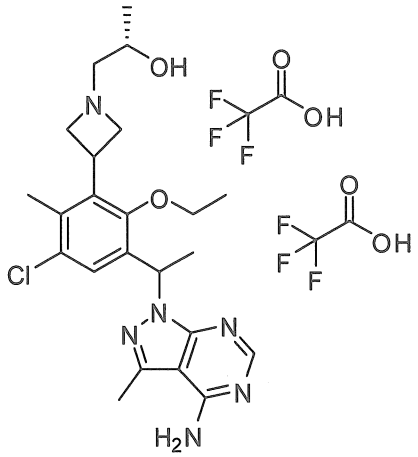
Ví dụ 95. 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)etanol bis(trifloaxetat)



{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}axetalđehyt (19µl, 0,098mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-

4-amin (7,9mg, 0,020mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 94, Bước 2) trong tetrahyđrofuran (0,09ml)/axetonitril (0,09ml)/metanol (0,09ml) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (12mg, 0,059mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, sau đó được xử lý bằng dung dịch nước hyđroclorrua 6,0M (30µl, 0,2mmol) trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (3,2mg, 40%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; theo thử nghiệm: 445,1.

Ví dụ 96. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol bis(trifloaxetat)



Bước 1. Benzyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Các chất đồng phân đối ảnh điều chế được theo Ví dụ 94, Bước 1 được tách trên cột Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5µM, 21,2 x 250mm), rửa giải bằng 20% etanol trong hexan, với lưu tốc 18ml/phút, và nạp vào cột ~4,5mg/lần nạp để tách hai chất đồng phân đối ảnh. Thời gian lưu của pic thứ nhất: 21,2 phút; thời gian lưu của pic thứ hai: 24,6 phút.

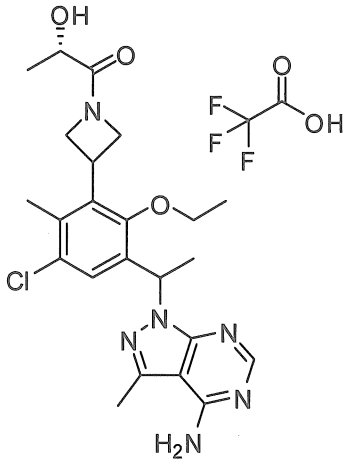
Bước 2. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin

Benzyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (chất trung gian không đối xứng từ pic thứ nhất theo bước trước) được hyđro hóa với sự có mặt của 5% paladi như được mô tả trong Ví dụ 94, Bước 2 để tạo ra sản phẩm không đối xứng mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 401,2; theo thử nghiệm: 401,1.

Bước 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol bis(trifloaxetat)

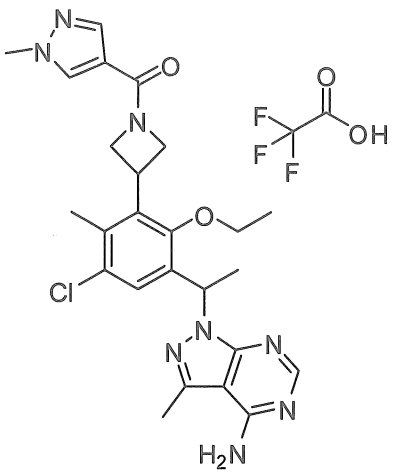
(*S*)-(-)-metyloxiran (4,5µl, 0,064mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (10mg, 0,02mmol, chất trung gian không đối xứng thu được theo bước 2) và trietylamin (9µl, 0,07mmol) trong rượu isopropylic (0,05ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C qua đêm, được làm nguội và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (3,4mg, 34%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; theo thử nghiệm: 459,1

Ví dụ 99. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol trifloaxetat



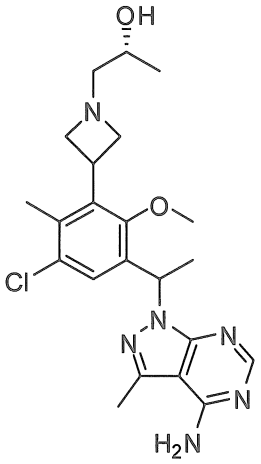
Dung dịch nước axit (2*S*)-2-hyđroxypropanoic 85% (3,2µl, 0,037mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (9,8mg, 0,024mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 94, Bước 2), *N,N,N',N'*-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (14mg, 0,037mmol) và trietylamin (10µl, 0,073mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,15ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối của axit trifloaxetic (TFA) (2,9mg, 29%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 473,2; theo thử nghiệm: 473,1.

Ví dụ 101. 1-[1-(5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-{1-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbonyl]azetiđin-3-yl}-phenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin trifloaxetat



1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua (5,2mg, 0,036mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (9,6mg, 0,024mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 94, Bước 2) và trietylamin (10µl, 0,072mmol) trong metylen clorua (0,2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, và làm bay hơi đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (1,3mg, 13%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 509,2; theo thử nghiệm: 509,1.

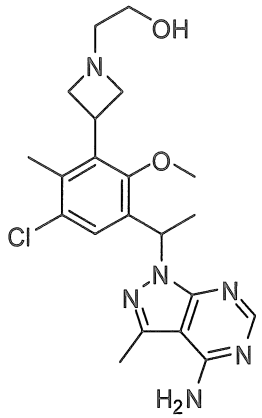
Ví dụ 102. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol



(*S*)-(-)-metyloxiran (3,2µl, 0,046mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (21mg, 0,046mmol) (theo Ví dụ 1, bước 7, chất trung gian không đối xứng từ pic 1) và trietylamin (20µl, 0,1mmol) trong rượu isopropylic (0,10ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C. Sau 90 phút, thêm (*S*)-(-)-metyloxiran (6,4ul) được bổ sung vào và khuấy ở 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn

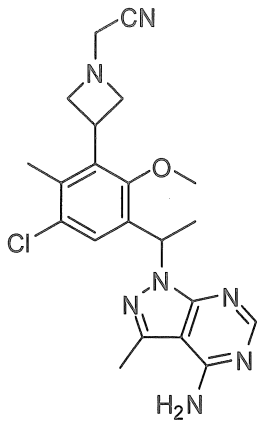
hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 6mg (30%) sản phẩm. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 445,2; theo thử nghiệm: 445,2.

Ví dụ 104. 2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)etanol



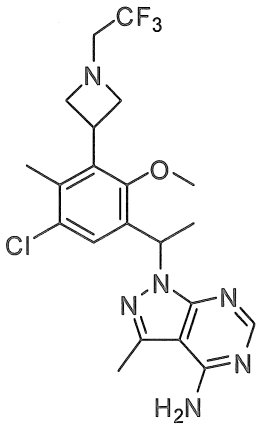
Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (38mg, 0,087mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (20mg, 0,04mmol) (theo Ví dụ 1, bước 7, chất trung gian không đối xứng từ pic 1), {[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}axetalđehyt (8,3mg, 0,048mmol), và trietylamin (19µl, 0,14mmol) trong metylen clorua (0,3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong tetrahyđrofuran (1ml) và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa 1,0M tetra-*n*-butylamoni florua trong THF (0,44ml, 0,44mmol) được bổ sung vào và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, các dung môi được làm bay hơi. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 8,1mg (40%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; theo thử nghiệm: 431,3.

Ví dụ 105. (3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)axetonitril



Bromoaxetonitril (2,7µl, 0,038mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (16mg, 0,035mmol, chất trung gian không đối xứng từ pic 1 ở Ví dụ 1, Bước 7) và trietylamin (14µl, 0,10mmol) trong axetonitril (0,7ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi không hoàn toàn và sau đó được biến đổi thành dung dịch có tính kiềm bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 1N vào. Hỗn hợp trong nước này được chiết bằng điclometan (2x). Các chiết phẩm được sấy khô (MgSO4), lọc, và cô. Chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 6,9mg (46%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 426,2; theo thử nghiệm: 426,0.

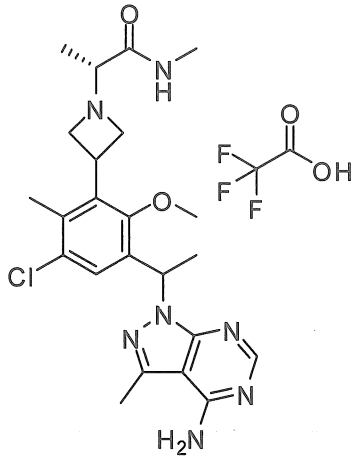
Ví dụ 108. 1-(1-{5-Clo-2-metoxy-4-metyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetiđin-3-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (15mg, 0,024mmol, chất trung gian không đối xứng từ pic thứ nhất ở Ví dụ 1, bước 7), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (6,8mg, 0,029mmol) và trietylamin (12µl, 0,085mmol) trong metylen clorua (0,3ml) được khuấy trong suốt kỳ nghỉ cuối tuần ở nhiệt độ trong

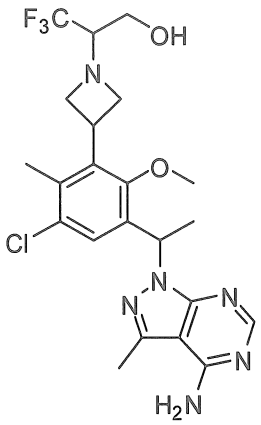
phòng. Các dung môi được làm bay hơi và chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 4,5mg (39%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,1.

Ví dụ 110. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-*N*-metylpropanamit trifloaxetat



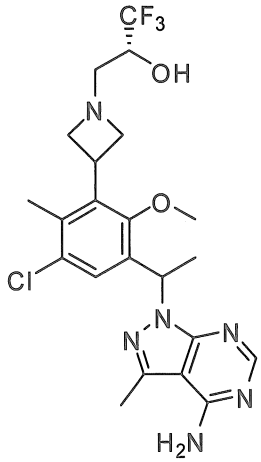
Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (26mg, 0,067mmol, chất trung gian không đối xứng từ pic 1 ở Ví dụ 1, Bước 7), axit (2R)-2-brompropanoic (7,3µl, 0,081mmol) và trietylamin (19µl, 0,13mmol) trong axetonitril (0,8ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng chưa hoàn thành nên nó được tăng nhiệt độ đến 50°C. Sau thời gian 4 giờ, các dung môi được làm bay hơi. Metylamoni clorua (4,5mg, 0,067mmol), *N,N*-đimetylformamit (0,2ml), trietylamin (19µl, 0,13mmol), và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (45mg, 0,10mmol) được bổ sung vào cặn thô. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào lọ chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x). Các chất hữu cơ được sấy khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 1,4mg (3,6%) sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; theo thử nghiệm: 472,2.

Ví dụ 113. 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-3,3,3-triflopropan-1-ol



2-bromo-3,3,3-triflopropan-1-ol (do Synquest Labs cung cấp, 9,2mg, 0,048mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (20mg, 0,04mmol, chất trung gian không đối xứng từ pic 1 ở Ví dụ 1, bước 7) và trietylamin (19µl, 0,13mmol) trong axetonitril (0,6ml). *N,N*-đimetylformamit (0,3ml) được bổ sung vào, tạo ra dung dịch trong mà được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng nước và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 6,6mg (30%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; theo thử nghiệm: 499,1.

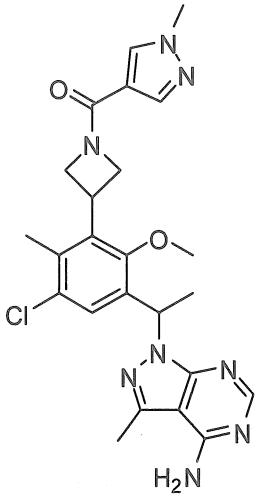
Ví dụ 115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-1,1,1-triflopropan-2-ol



Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (20mg, 0,044mmol, chất trung gian không đối xứng từ pic 1 ở Ví dụ 1, Bước 7), (2*R*)-2-(triflometyl)oxiran (9,4µl, 0,11mmol), và trietylamin (18µl, 0,13mmol) trong etanol (0,3ml) được đun nóng trong lò vi sóng ở 120°C trong thời gian 25 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc

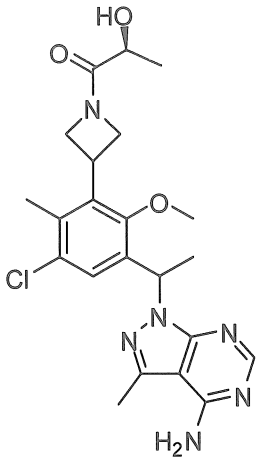
30ml/phút) để tạo ra 6,2mg (28%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; theo thử nghiệm: 499,1.

Ví dụ 117. 1-[1-(5-Clo-2-metoxy-4-metyl-3-{1-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)carbonyl]azetiđin-3-yl}phenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



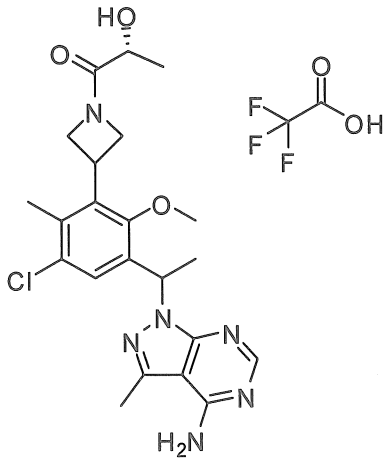
1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbonyl clorua (do Maybridge cung cấp, 6,1mg, 0,042mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (15mg, 0,033mmol) (nguyên liệu không đối xứng, từ Ví dụ 1, bước 7, pic 1) và trietylamin (14µl, 0,098mmol) trong metylen clorua (0,2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 7,1mg (44%) sản phẩm. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 495,2; theo thử nghiệm: 495,2.

Ví dụ 118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol



N,N,N',N'-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (19mg, 0,049mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (15mg, 0,033mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 1, Bước 7, pic 1), hỗn hợp gồm axit (2S)-2-hyđroxypropanoic (4,3µl, 0,049mmol) (L-axit lactic, dung dịch nước 85%) và trietylamin (14µl, 0,098mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 3,0mg (20%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; theo thử nghiệm: 459,2.

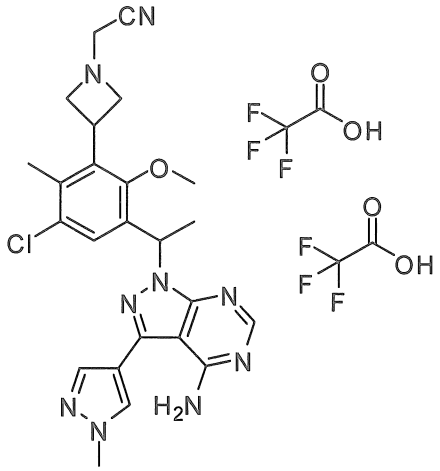
Ví dụ 121. (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol trifloaxetat



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 118 (bắt đầu từ nguyên liệu không đối xứng từ Ví dụ 1, Bước 7, pic 1), với axit (R)-2-hyđroxy-propanoic thay cho axit (2S)-2-hyđroxypropanoic (4,3µl, 0,049mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đi-

metylamino)phosphoni hexaflophosphat thay cho *N,N,N',N'*-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-uroni hexaflophosphat. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; theo thử nghiệm: 459,2.

Ví dụ 125. [3-(3-{1-[4-Amino-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]axetonitril bis(trifloaxetat)



Bước 1. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Kali iođua (44mg, 0,27mmol) và xezi cacbonat (1,30g, 4,01mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (1,0g, 2,7mmol) (từ Ví dụ 1, Bước 5, chất trung gian triệt quang) và 3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,629g, 2,94mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (8ml). Hỗn hợp thu được tăng nhiệt độ đến 120°C và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội, nước được bổ sung vào và khuấy trong một thời gian ngắn trước khi các chất rắn được lọc. Các chất rắn thu được được rửa bằng nước, được tinh chế trên silicagel (được rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong điclometan) để tạo ra 1,11g (75%) sản phẩm mong muốn ở dạng gôm màu vàng. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 551,1; theo thử nghiệm: 551,1.

Bước 2. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Axit trifloaxetic (1,2ml, 16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (224mg, 0,407mmol) trong metylen clorua (2,5ml) và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng điclometan và dung dịch NaOH 1N được bổ sung vào và khuấy nhanh trong thời gian vài phút. Các lớp được tách và phần trong nước được chiết bằng

điclometan. Các chất hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Bước làm khô trong chân không tạo ra 163mg (91%) bazơ tự do. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{21}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 451,1; theo thử nghiệm: 451,0.

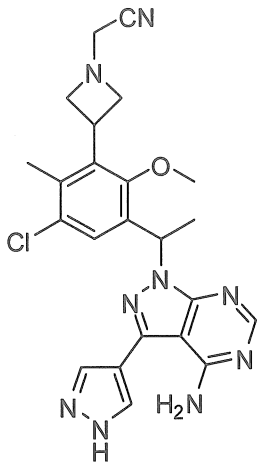
Bước 3. (3-{3-[1-(4-amino-3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)axetonitril

Bromoaxetonitril (19µl, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (100mg, 0,2mmol) và trietylamin (37µl, 0,27mmol) trong axetonitril (3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau một giờ, hỗn hợp phản ứng này vẫn còn đục với một phần nguyên liệu trong dung dịch. Vài giọt DMF được bổ sung vào để làm trong dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hầu hết các dung môi được làm bay hơi. Cặn thu được tinh chế trên silicagel (được rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong điclometan) để tạo ra 29mg (30%) sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{22}BrClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 490,1; theo thử nghiệm: 490,1.

Bước 4. [3-(3-{1-[4-Amino-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]axetonitril bis(trifloaxetat)

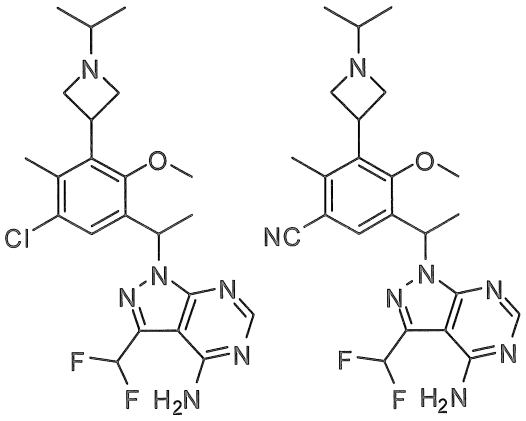
(3-{3-[1-(4-amino-3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)axetonitril (14mg, 0,029mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (12mg, 0,058mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (3,4mg, 0,0029mmol), *N,N*-đimetylformamit (0,15ml), và dung dịch nước natri cacbonat 2,0M (73µl, 0,14mmol) được bổ sung vào bình vi sóng. Bình này được đậy nắp và đun nóng ở 100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng điclometan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 4,6mg (22%) sản phẩm ở dạng muối TFA. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 492,2; theo thử nghiệm: 492,1.

Ví dụ 126. [3-(3-{1-[4-Amino-3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]axetonitril



1-(1-etoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (16mg, 0,058mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (3,4mg, 0,0029mmol) được cân vào bình vi sóng. Dung dịch chứa (3-{3-[1-(4-amino-3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)axetonitril (14mg, 0,029mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 125, Bước 3) trong *N,N*-đimetylformamit (0,25ml) được bổ sung tiếp theo là dung dịch nước natri cacbonat 2,0M (73µl, 0,14mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 120°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô. Dung dịch nước axit clohyđric 3,0M (100µl, 0,3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm thô liên hợp sản phẩm trong tetrahyđrofuran (0,3ml) và khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng điclometan. Chất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 1,0mg (7,2% trong 2 bước) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; theo thử nghiệm: 478,1.

Ví dụ 127 và Ví dụ 128. 1-{1-[5-Clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin và 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metoxy-2-metylbenzonitril



Bước 1. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (230mg, 0,20mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (0,68ml, 4,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-bromo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (1,1g, 2,0mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 125, Bước 1) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml). Dung dịch nước natri cacbonat 2,0M (5,0ml, 1,0mmol) được bổ sung vào trong khí quyển N_2 và hỗn hợp này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, và rửa bằng EtOAc. Các dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên silicagel (được rửa giải bằng 40% đến 100% etyl axetat trong hexan) để tạo ra 0,75g (75%) sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; theo thử nghiệm: 499,0 (M+H); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 17,7, 11,3 Hz, 1H), 6,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 17,7, 1,3 Hz, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,65 (dd, *J* = 11,3, 1,3 Hz, 1H), 4,39 – 3,96 (m, 4H), 3,63 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,99 – 2,78 (m, 1H), 2,22 (s, 4H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H).

Bước 2. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat

N-metylmorpholin *N*-oxit (225mg, 1,92mmol), nước (5,5ml), và osmi tetraoxit (26mg, 0,10mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,87g, 1,7mmol) trong rượu tert-butylic (11ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là EtOAc. Các lớp được tách và phần trong nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để tạo ra 0,93g sản phẩm thô. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{34}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 533,2; theo thử nghiệm: 533,2.

Bước 3. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Axit axetic (26µl, 0,45mmol) và natri periođat (1,12g, 5,23mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,93g, 1,7mmol) trong tetrahyđrofuran (13ml) và nước (8ml). Sau khi khuấy trong thời gian 3 giờ và chỉ làm ấm nhẹ, phản ứng chưa hoàn thành nên hỗn hợp phản ứng này được đặt vào tủ lạnh qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng điclometan (3x). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Chất thô được tinh chế trên silicagel (được rửa giải bằng 40% đến 85% etyl

axetat trong hexan) để tạo ra 0,47g (54%) sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{30}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 501,2; theo thử nghiệm: 501,3. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,42 – 3,95 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Bước 4. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Đietylaminolưu huỳnh triflorua (0,63ml, 4,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,96g, 1,9mmol) trong metylen clorua (10ml) khuấy ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian vài phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Nước và điclometan được bổ sung vào và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Chất thô được tinh chế trên silicagel (được rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; theo thử nghiệm: 523,2.

Bước 5. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

Dung dịch chứa 4,0M hyđroclorua trong 1,4-đioxan (0,10ml, 0,40mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (30mg, 0,057mmol) trong điclometan (0,2ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô. Cặn được làm khô trong chân không để tạo ra 27mg (100%) sản phẩm ở dạng muối. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{22}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; theo thử nghiệm: 423,0.

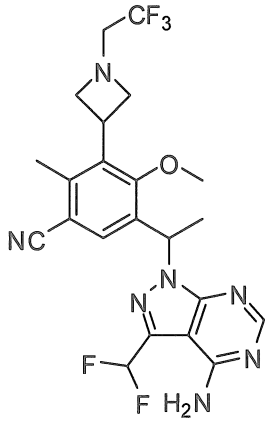
Bước 6. 1-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (47mg, 0,11mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (27mg, 0,054mmol), axeton (4,4µl, 0,060mmol), và trietylamin (23,5µl, 0,169mmol) trong metylen clorua (0,4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và cô và làm khô trong chân không để tạo ra 22mg sản phẩm thô mà sẽ được sử dụng không cần tinh chế. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; theo thử nghiệm: 465,1.

Bước 7. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-4-metoxy-2-metylbenzonitril

0,5ml chất xúc tác đã điều chế được trước (từ Ví dụ 40) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-{1-[5-clo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (22mg, 0,047mmol), kẽm (1,3mg, 0,021mmol) và kẽm xyanua (5,6mg, 0,047mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (0,7ml). Hỗn hợp này được sục N_2 và đun nóng ở 120°C qua đêm. Phản ứng này hoàn thành khoảng 50% và được dừng tại đó sao cho cả hai hợp chất có thể được tách. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, rửa bằng điclometan, và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra cả hai hợp chất nêu ở đề mục này. Các sản phẩm này được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Ví dụ 126: Hiệu suất = 6,6mg (30%); tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2; theo thử nghiệm: 465,2; Ví dụ 127: Hiệu suất = 3,0mg (14%); tính theo LCMS cho $C_{23}H_{28}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2.

Ví dụ 129. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-4-metoxy-2-metyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril



Bước 1. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Kẽm (11mg, 0,17mmol) và bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi (71mg, 0,14mmol) được cân vào bình vi sóng, sau đó dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (182mg, 0,348mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 127/Ví dụ 128, bước 4) trong *N*-metylpyroliđinon (2,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được loại khí bằng N_2 trong thời gian vài phút trước khi bổ sung kẽm xyanua (82mg, 0,70mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 130°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và cô. Chất thô được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong điclometan. Sản phẩm được rửa giải ra ngay, cùng với NMP. Các phân đoạn được kết hợp và cô rồi được đưa vào EtOAc và rửa bằng nước muối (3x). Chất hữu cơ được làm khô, lọc, và cô để tạo ra 0,17g (96%) sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 514,2; theo thử nghiệm: 514,1.

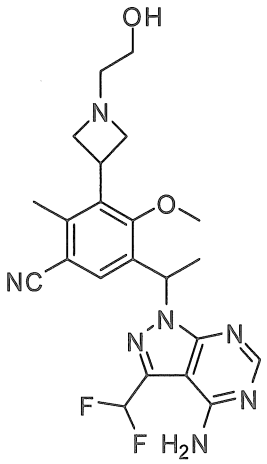
Bước 2. 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua

Dung dịch chứa 4,0M hyđroclorua trong 1,4-đioxan (0,60ml, 2,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,20g, 0,39mmol) trong metylen clorua (5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ. Các dung môi được làm bay hơi và cặn được sấy khô trong chân không để tạo ra 0,23g sản phẩm ở dạng muối HCl. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 414,2; theo thử nghiệm: 414,1.

Bước 3. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-4-metoxy-2-metyl-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril

2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (11mg, 0,049mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (20mg, 0,04mmol) và trietylamin (20µl, 0,14mmol) trong metylen clorua (0,3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong thời gian 3 giờ. Các dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 3,4mg (20%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{23}F_5N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 496,2; theo thử nghiệm: 496,1.

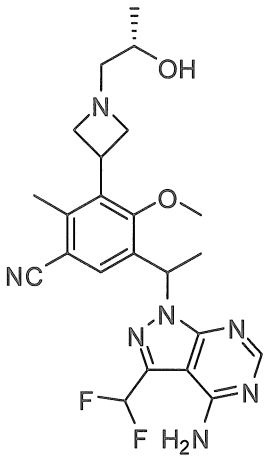
Ví dụ 130. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]-4-metoxy-2-metylbenzonitril



Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (38mg, 0,087mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (20mg, 0,04mmol, Ví dụ 129, Bước 2), {[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}axetaldehyt (9,1µl, 0,048mmol), và trietylamin (19µl, 0,14mmol) trong metylen clorua (0,3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô. Sản

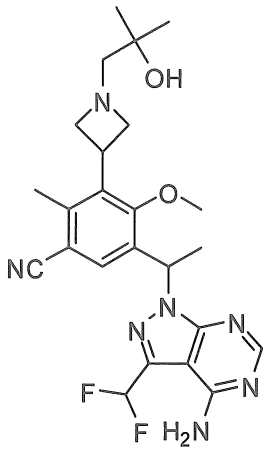
phẩm thô được hòa tan trong tetrahyđrofuran (1,0ml) và dung dịch chứa 1,0M tetra-*n*-butylamoni florua trong THF (0,44ml, 0,44mmol) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, các dung môi được làm bay hơi. Cặn thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 4,1mg (20%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 458,2; theo thử nghiệm: 458,2.

Ví dụ 131. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-{1-[(2*S*)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}-4-metoxy-2-metylbenzonitril



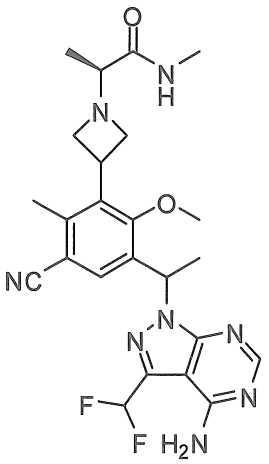
(*S*)-(-)-metyloxiran (9,1µl, 0,13mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (20mg, 0,04mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 129, Bước 2) và trietylamin (18µl, 0,13mmol) trong rượu isopropylic (0,1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để thu được 2,5mg (10%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; theo thử nghiệm: 472,2.

Ví dụ 133. 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)azetiđin-3-yl]-4-metoxy-2-metylbenzonitril



Hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (21mg, 0,043mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 129, Bước 2), oxiran, 2,2-đimetyl- (11µl, 0,13mmol), *N,N*-điisopropyletylamin (19µl, 0,11mmol) và etanol (0,5ml) được đun nóng trong lò vi sóng ở 120°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp thô này được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 6,1mg (29%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; theo thử nghiệm: 486,2.

Ví dụ 134. (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]-*N*-metylpropanamit



Bước 1. Axit (2S)-2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]propanoic

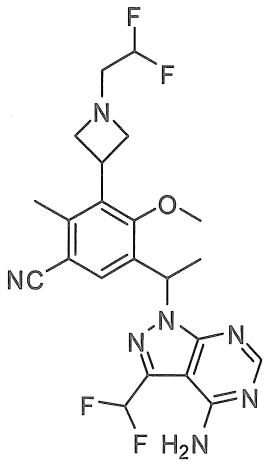
Kali cacbonat (26mg, 0,19mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (30mg, 0,06mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 129, bước 2) và metyl (2*S*)-2-clopropanoat (7,9µl, 0,074mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,35ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội, nước được bổ sung vào và chiết bằng EtOAc (3x). Các chiết phẩm kết

hợp được sấy khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Metanol (0,3ml), nước (40µl, 2mmol), và lithi hyđroxit monohyđrat (13mg, 0,31mmol) được bổ sung vào cặn thô này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp này được cô và sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; theo thử nghiệm: 486,2.

Bước 2. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]-N-metylpropanamit

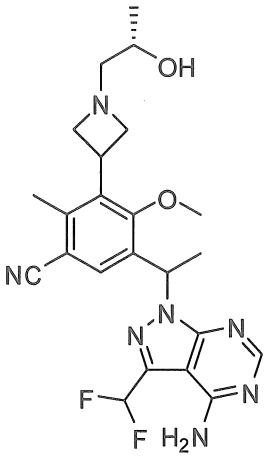
Benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (43mg, 0,098mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]propanoic (30mg, 0,06mmol), metylamoni clorua (6,6mg, 0,098mmol) và trietylamin (18µl, 0,13mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril, lọc, và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 4,7mg (10%, 3 bước) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 499,2; theo thử nghiệm: 499,1.

Ví dụ 136. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-[1-(2,2-đifloetyl)azetiđin-3-yl]-4-metoxy-2-metylbenzonitril



Hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (21mg, 0,043mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 129, Bước 2), 2-bromo-1,1-đifloetan (3,8µl, 0,048mmol), và trietylamin (18µl, 0,13mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,3ml) được khuấy qua đêm ở 70°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol (MeOH) và tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 3,3mg (16%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{24}F_4N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; theo thử nghiệm: 478,1.

Ví dụ 137. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-{1-[(2*S*)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}-4-metoxy-2-metylbenzonitril



Bước 1. tert-Butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 129, bước 1, chỉ khác là sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng cột Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1x250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 10% etanol trong hexan với lưu tốc 18ml/phút, 5mg/lần nạp, để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Đối với pic 1: thời gian lưu: 1,12 phút; tính theo LCMS cho $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 514,2; theo thử nghiệm: 514,1. Thời gian lưu của pic 2 là 2,58 phút.

Bước 2. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua

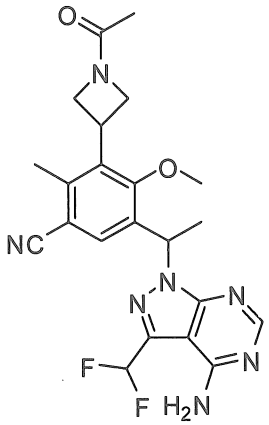
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự Ví dụ 128, bước 2, với *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (pic 1 thu được theo bước 1) thay cho *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 414,2; theo thử nghiệm: 414,1.

Bước 3. 5-{1-[4-Amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-{1-[(2S)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}-4-metoxy-2-metylbenzonitril

Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (45mg, 0,10mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (25mg, 0,051mmol), (2*S*)-2-{[*tert*-butyl(điphenyl)silyl]oxy}propanal (18mg, 0,057mmol) và trietylamin (22µl, 0,15mmol) trong metylen clorua (0,3ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm sau đó được lọc và cô. Tetrahyđrofuran (1,0ml) và dung dịch chứa 1,0M tetra-*n*-butylamoni florua trong THF (0,51ml, 0,51mmol) được bổ sung vào cặn này. Hỗn hợp thu được được khuấy qua

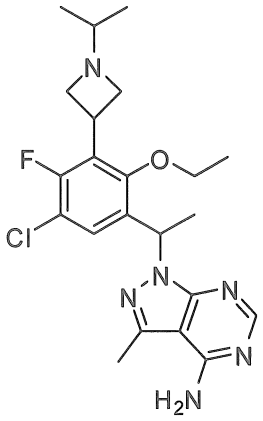
đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 1,6mg (6,6%) sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; theo thử nghiệm: 472,2.

Ví dụ 138. 3-(1-Axetylazetiđin-3-yl)-5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-4-metoxy-2-metylbenzonitril



Hỗn hợp gồm 5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-3-azetiđin-3-yl-4-metoxy-2-metylbenzonitril đihyđroclorua (21mg, 0,043mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 129, Bước 2), axetyl clorua (3,4µl, 0,048mmol), và trietylamin (18µl, 0,13mmol) trong metylen clorua (0,3ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các dung môi được làm bay hơi và nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2.

Ví dụ 139. Các chất đồng phân đối ảnh của 1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)etanon

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 Bước 3, bằng cách sử dụng 1-(5-clo-4-flo-2-hyđroxy-3-iođophenyl)etanon và iođoetan làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 342,9; theo thử nghiệm: 342,9.

Bước 2. tert-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-carboxylat

Bình đáy tròn có lắp thanh khuấy từ và vách ngăn cao su được nạp lithi clorua (3,9g, 91mmol). Bình này được đun nóng ở 140°C trong thời gian 10 phút trong chân không cao và nạp đầy lại bằng nitơ sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Kẽm (6,0g, 91mmol) được bổ sung vào và bình này được đun nóng ở 140°C trong thời gian 10 phút trong chân không cao và nạp đầy lại bằng nitơ sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Tetrahyđrofuran (THF) (38ml) và 1,2-đibromoetan (233µl, 2,70mmol) được bổ sung vào qua xi lanh. Hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 10 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Clorotrimetylsilan (68µl, 0,54mmol) và iot (69mg, 0,27mmol) trong THF (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 10 phút sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (12,17g, 42,99mmol) trong THF (10ml) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Một bình khác được nạp 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)etanon (13,0g, 38,0mmol), paladi axetat (170mg, 0,76mmol), 2'-(đixyclohexylphosphino)-*N,N,N',N'*-tetrametylbiphenyl-2,6-điamin (660mg, 1,5mmol), và toluen (35ml) được tháo rỗng trong chân không cao và nạp đầy lại bằng nitơ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và chất phản ứng chứa kẽm điều chế được ở trên được bổ sung từ từ vào qua xi lanh. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được tăng nhiệt độ đến 50°C qua đêm. Dung dịch phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Các lớp được tách và lớp nước được chiết tiếp với EtOAc (2x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, và cô. Hỗn hợp thô này được tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu cam (6,3g, 45%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 394,1; theo thử nghiệm: 394,1.

Bước 3. tert-butyl 3-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]azetiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 Bước 5, bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-carboxylat và natri tetrahyđroborat làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 396,1; theo thử nghiệm: 396,1.

Bước 4. tert-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]azetiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bước 6, bằng cách sử dụng *tert-butyl* 3-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]azetiđin-1-carboxylat (triệt quang) và xyanogen clorua làm nguyên liệu ban đầu.

Bước 5. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat

tert-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]azetiđin-1-carboxylat (2,63g, 6,70mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (1,10g, 7,37mmol), xezi cacbonat (3,2g, 10mmol) và kali iođua (111mg, 0,670mmol) trong DMF (20ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong thời gian 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel (rửa giải bằng 100% etyl axetat) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng bọt (2,15g, 63%). Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; theo thử nghiệm: 505,2.

Bước 6. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

Dung dịch hyđroclorua 4,0M trong đioxan (1,1ml, 4,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat (275mg, 0,544mmol) trong điclometan (2,4ml). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (250mg, 96%). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,1.

Bước 7. 1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

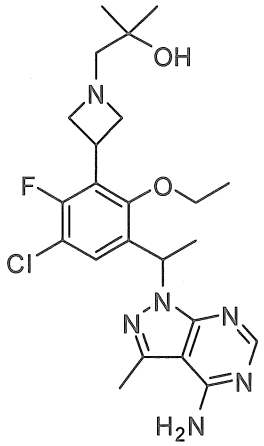
Nhựa natri triaxetoxybohyđrua (89mg, 0,20mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (49mg, 0,10mmol), axeton (8,28µl, 0,113mmol), và trietylamin (44,3µl, 0,318mmol) trong điclometan (0,67ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này

được lọc và cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm triệt quang. LCMS: theo thử nghiệm m/z = 447,2 $(M+H)^+$. Hỗn hợp triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột IA, rửa giải bằng 5% etanol/95% hexan, với lưu tốc 18ml/phút) để tạo ra hai pic (chất đồng phân 1: 9,5mg, 21%; chất đồng phân 2: 9,2mg, 20%).

Chất đồng phân 1 (rửa giải ra đầu tiên, thời gian lưu: 4,4 phút): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ□ 8,10 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,70 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 0,81 (m, 6H) ppm; tính theo LCMS cho $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; theo thử nghiệm: 447,2.

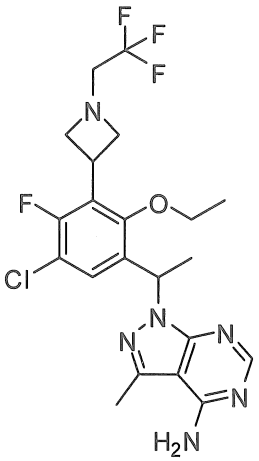
Chất đồng phân 2 (rửa giải ra thứ hai, thời gian lưu: 19,5 phút): Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2; theo thử nghiệm: 447,2.

Ví dụ 140. 1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol



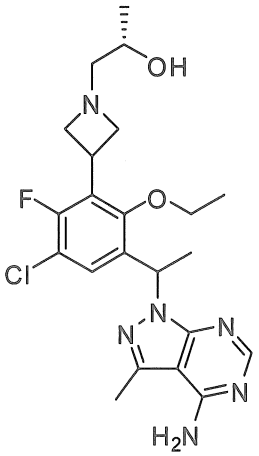
Oxiran, 2,2-đimetyl- (6,98µl, 0,0837mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (20mg, 0,042mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 139, Bước 6) và trietylamin (18µl, 0,12mmol) trong etanol (1ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 120°C trong bình phản ứng dùng được vi sóng trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (3,4mg, 17%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 477,2; theo thử nghiệm: 477,3.

Ví dụ 141 1-(1-{5-clo-2-etoxy-4-flo-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetiđin-3-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (11mg, 0,048mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (19mg, 0,040mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 139, Bước 6) và trietylamin (20µl, 0,14mmol) trong điclometan (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và thô hỗn hợp được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,8mg, 19%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 487,2; theo thử nghiệm: 487,1.

Ví dụ 149 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol



Bước 1. Các chất đồng phân đối ảnh của tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat

Hỗn hợp triệt quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột IA, rửa giải bằng 5% etanol/95% hexan, lưu tốc 18ml/phút) để tạo ra hai pic; chất đồng phân 1 (rửa giải ra thứ nhất): Thời gian lưu: 16,8 phút; tính theo LCMS cho $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; theo

thử nghiệm: 505,2; chất đồng phân 2 (rửa giải ra thứ hai): Thời gian lưu: 19,5 phút; tính theo LCMS cho $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 505,2; theo thử nghiệm: 505,2.

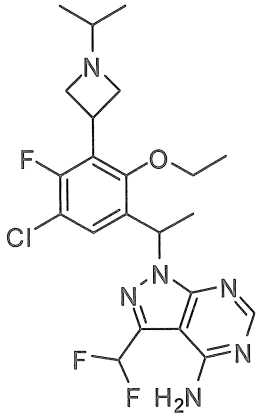
Bước 2 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 139 bước 6 với *tert*-butyl 3-{3-[(1S)-1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat (pic thứ nhất từ bước tách không đối xứng) làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,1.

Bước 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol

(*S*)-(-)-metyloxiran (16µl, 0,23mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin *đihyđroclorua* (46mg, 0,11mmol) (từ chất đồng phân 1) và trietylamin (50µl, 0,4mmol) trong rượu isopropylic (0,3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (12mg, 23%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,76-3,60 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm; tính theo LCMS cho $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2; theo thử nghiệm: 463,2.

Ví dụ 150 1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Bước 1: tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 139 bước 5, với *tert*-butyl 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]azetiđin-1-carboxylat triệt quang từ Ví dụ 139 Bước 4 và 3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{28}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 617,1; theo thử nghiệm: 617,1

Bước 2 tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat (1,32g, 2,14mmol), pyriđin - trivinylboroxin (theo tỷ lệ 1:1) (0,51g, 2,1mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (90mg, 0,1mmol) và kali cacbonat (0,89g, 6,4mmol) trong 1,4-đioxan (10ml)/nước (7ml) được đun nóng ở 100°C qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,71g, 64%). Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 517,2; theo thử nghiệm: 517,2

Bước 3. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-carboxylat

N-metylmorpholin *N*-oxit (176mg, 1,50mmol), nước (4,3ml), và osmi tetraoxit (20mg, 0,080mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,707g, 1,37mmol) trong rượu tert-butylic (8,6ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp theo là EtOAc. Các lớp được tách và phần trong nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{33}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 551,2; theo thử nghiệm: 551,2.

Bước 4. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat

Axit axetic (20µl, 0,36mmol) và natri periođat (0,878g, 4,10mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,754g, 1,37mmol) trong THF (10ml) và nước (6ml). Sau khi khuấy qua đêm, nước được bổ sung vào phản ứng và chiết bằng điclometan (3x). Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{29}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; theo thử nghiệm: 519,2.

Bước 5. tert-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-carboxylat

Đietylaminolưu huỳnh triflorua (0,39ml, 2,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,61g, 1,2mmol) trong điclometan (7ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian vài phút, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2,5 giờ. Nước và điclometan được bổ sung vào và các lớp được tách. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Gôm màu vàng được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,60g, 94%). Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 541,2; theo thử nghiệm: 541,2.

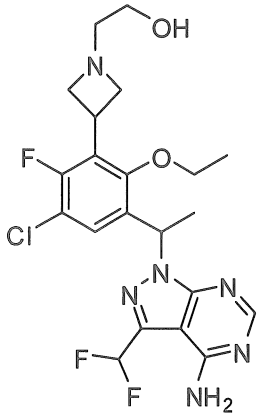
Bước 6. 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

Dung dịch hyđroclorua 4,0M trong đioxan (2,4ml, 9,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-carboxylat (0,64g, 1,2mmol) trong điclometan (5ml). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng (0,61g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 441,1; theo thử nghiệm: 441,1.

Bước 7. 1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-flo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

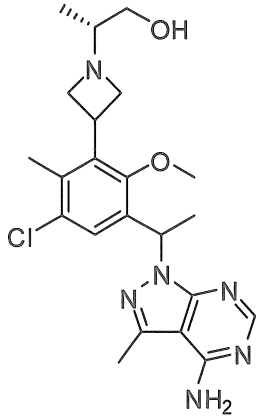
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1 bước 8, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua và axeton làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 483,2; theo thử nghiệm: 483,2

Ví dụ 152 2-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-yl]etanol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 1 bước 8, với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl)etyl]-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*-]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (triệt quang) và {[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}axetalđehyt làm nguyên liệu ban đầu. Sau khi amin hóa khử, tetrabutylamoni florua được bổ sung để loại bỏ nhóm *tert*-butyl(đimetyl)silyl. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; theo thử nghiệm: 485,2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,23 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,22 (m, 3H) ppm.

Ví dụ 156 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propan-1-ol



Bước 1. Metyl (2S)-2-brompropanoat

DMF (28µl, 0,36mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit (2S)-2-brompropanoic (0,552g, 3,61mmol) và oxalyl clorua (0,61ml, 7,2mmol) trong điclometan (4,6ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong điclometan và xử lý bằng metanol (1,5ml, 36mmol) và pyriđin (0,44ml, 5,4mmol). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,51g, 85%).

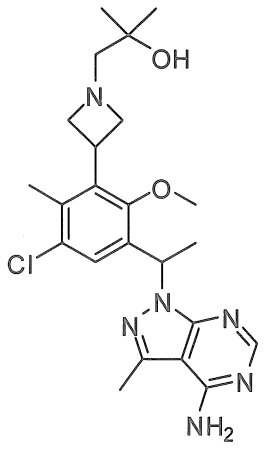
Bước 2. Metyl (2R)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propanoat

Trietylamin (23µl, 0,17mmol) và metyl (2*S*)-2-brompropanoat (9,5mg, 0,057mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin hyđroclorua (20,1mg, 0,0475mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 1, Bước 7) trong axetonitril (1ml). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm mong muốn (6,2mg, 28%). Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z =473,2; theo thử nghiệm: 473,3

Bước 3. (2R)-2-(3-{3-[(1S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propan-1-ol

Dung dịch chứa metyl (2*R*)-2-(3-{3-[(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propanoat (6,2mg, 0,013mmol) trong điclometan (0,5ml) được xử lý bằng dung dịch chứa 1,0M điisobutylnhôm hyđrua trong toluen (0,1ml, 0,1mmol) ở 0°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng metanol và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,8mg, 14%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =445,2; theo thử nghiệm:445,1

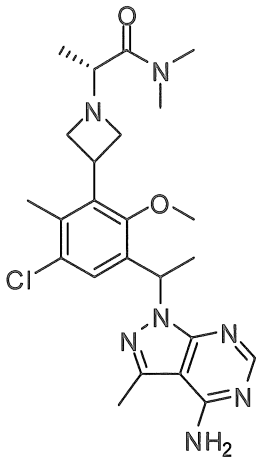
Ví dụ 158 1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự t Ví dụ 140 với 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin hyđroclorua (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 1, Bước 7) và oxiran, 2,2-đimetyl- làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =459,2; theo thử nghiệm:459,1 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,04 (s,

1H), 7,23 (bs, 2H), 7,16 (s, 1 H), 6,14 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,85(m, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, 3H), 0,98 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 159 (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-*N,N*-đimetylpropanamit



*Bước 1. Axit (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propanoic*

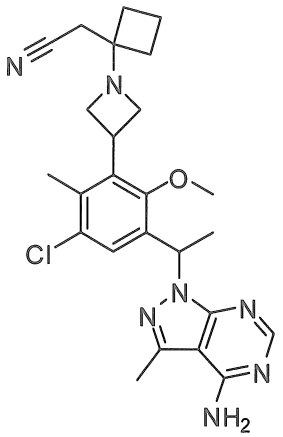
Lithi hyđroxit (2,4mg, 0,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propanoat (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 156 bước 2) (13mg, 0,027mmol) trong axetonitril (0,6ml) và nước (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được tách và làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (10,2mg, 83%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 459,2; theo thử nghiệm: 459,1.

Bước 2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)-N,N-đimetylpropanamit

Trietylamin (4µl, 0,03mmol) và đimetylamin hyđroclorua (0,9mg, 0,01mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)propanoic (4mg, 0,009mmol) và benzotriazol-1-yloxytris-(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (4mg, 0,009mmol) trong DMF (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,7mg, 63%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{33}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 486,2; theo thử nghiệm: 486,1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ□ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s,

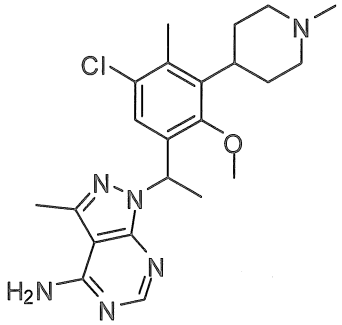
3H), 3,01 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.

Ví dụ 161 [1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}azetiđin-1-yl)xyclobutyl]axetonitril



Xyclobutyliđenaxetonitril (4,1mg, 0,044mmol), tiếp theo là 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (13µl, 0,087mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[(1-(3-azetiđin-3-yl-5-clo-2-metoxy-4-metyl-phenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (10mg, 0,022mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 1, Bước 7) trong axetonitril (0,1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng axetonitril và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (RP-HPLC) điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,3mg, 41%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{31}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,0.

Ví dụ 163 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-metylpiperiđin-4-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. tert-butyl 4-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)piperiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 139 bước 2 với 1-(5-clo-3-iođo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon và *tert*-butyl 4-iođopiperiđin-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 404,1;

theo thử nghiệm: 404,1.

Bước 2. tert-butyl 4-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]piperiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bước 5, bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)piperiđin-1-carboxylat và natri tetrahyđroborat làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 406,1; theo thử nghiệm: 406,1.

Bước 3. tert-butyl 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]piperiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bước 6, bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]piperiđin-1-carboxylat (triệt quang) và xyanogen clorua làm nguyên liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,23 (bs, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (bs, 1H), 2,78 (bs, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm.

Bước 4. tert-butyl 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}piperiđin-1-carboxylat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 139 bước 5, bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]piperiđin-1-carboxylat và 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 515,3; theo thử nghiệm: 515,2.

Bước 5. 1-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-piperiđin-4-ylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua

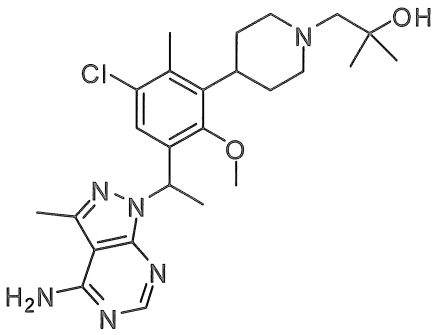
Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 139 bước 6, bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}piperiđin-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,2; theo thử nghiệm: 415,2.

Bước 6. 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-metylpiperiđin-4-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 139 bước 7, bằng cách sử dụng 1-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-piperiđin-4-ylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua và formalđehyt làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; theo thử nghiệm: 429,1.

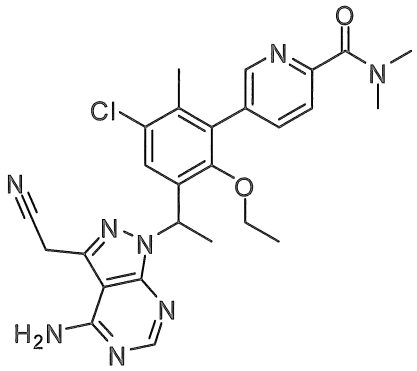
Ví dụ 164 1-(4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-

metylphenyl}piperiđin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol



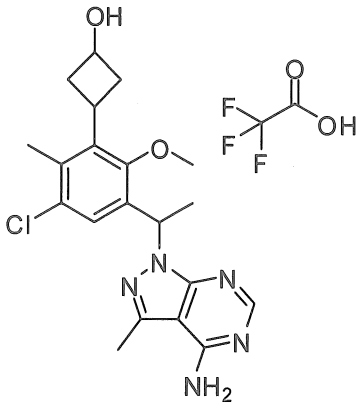
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 140 với 1-[1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-piperiđin-4-ylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin đihyđroclorua (chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 163, Bước 5) và oxiran, 2,2-đimetyl- làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =487,3; theo thử nghiệm: 487,3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 (s, 1H), , 7,24 (bs, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,01 (bs, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 6H), 1,63 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 165 5-(3-{1-[4-amino-3-(xyanometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N*,*N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Hợp chất này được điều chế theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 47, bằng cách sử dụng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (do Frontier cung cấp) thay cho axit (3-florophenyl)boronic. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 519,2; theo thử nghiệm: 519,2.

Ví dụ 166 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}xyclobutanol trifloaxetat



Bước 1. 1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-vinylphenyl)etanon

Hỗn hợp gồm 1-(5-clo-3-iođo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (1,0g, 3,2mmol, từ Ví dụ 1, Bước 2), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (0,66ml, 3,9mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,26g, 0,32mmol) và kali cacbonat (1,3g, 9,4mmol) trong 1,4-đioxan (10ml) và nước (5ml) được loại khí bằng N_2 và đun nóng ở 80°C qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên cột silicagel (rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,60g, 82%). Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z =225,1; theo thử nghiệm: 225,1

Bước 2. 3-(3-Axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)xyclobutanon

Cặp kẽm-đồng (1,8g, 14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-vinylphenyl)etanon (530mg, 2,4mmol) trong ete (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 40°C và dung dịch chứa tricloaxetyl clorua (1,4ml, 13mmol) và phosphoryl clorua (1,2ml, 13mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (3ml) được bổ sung từ từ vào trong thời gian 2 giờ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khi hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và pha loãng bằng ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn và kẽm (0,31g, 4,7mmol) trong axit axetic (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó hồi lưu qua đêm. phần khác kẽm được bổ sung vào và hồi lưu trong thời gian 4 giờ nữa. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (rửa giải bằng 0% đến 30% etyl axetat trong hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,17g, 27%). Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{16}ClO_3$ $(M+H)^+$: m/z =267,1; theo thử nghiệm: 267,0

Bước 3. 3-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]xyclobutanol

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bước 5, bằng cách sử dụng 3-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)xyclobutanon và natri tetrahyđroborat làm nguyên liệu ban

đầu. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{19}ClO_3Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 293,1; theo thử nghiệm: 293,1.

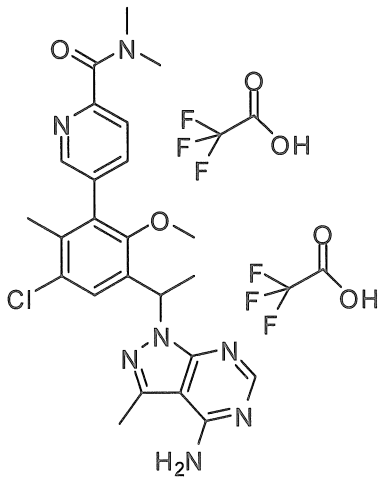
Bước 4. 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]xyclobutanol

Xyanogen clorua (64mg, 0,34mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]xyclobutanol (170mg, 0,628mmol) trong đimetyl sulfoxit (1ml). Sau khi được khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ete và nước. Lớp nước được chiết một lần bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (39,6mg, 22%). Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{18}ClO_2$ $(M-Cl)^+$: m/z = 253,1; theo thử nghiệm: 253,2.

Bước 5. 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}xyclobutanol trifloaxetat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 139 bước 5, bằng cách sử dụng 3-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]xyclobutanol và 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 402,2; theo thử nghiệm: 402,2.

Ví dụ 167. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*,*N*-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)



Bước 1. 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon

N-bromosucxinimit (4,93g, 27,7mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1-(5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (5,00g, 25,2mmol, từ Oakwood) trong axit axetic (100ml) và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 100°C trong thời gian 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, lọc bỏ sucxinimit không hòa tan. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và sau đó được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan, để

tạo ra các sản phẩm mong muốn (2,66g, 38%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 277,0; theo thử nghiệm: 277,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Bước 2. 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol

Natri tetrahyđroborat (0,31g, 8,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (1,5g, 5,4mmol) trong metanol (25ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn thu được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,30g, 90%).

Bước 3. 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen

Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (1,7g, 9,2mmol) và *N,N*-đimetylformamit (710µl, 9,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanol (từ Ví dụ 16, Bước 1) (1,72g, 6,15mmol) trong metylen clorua (34ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,01g, 60%).

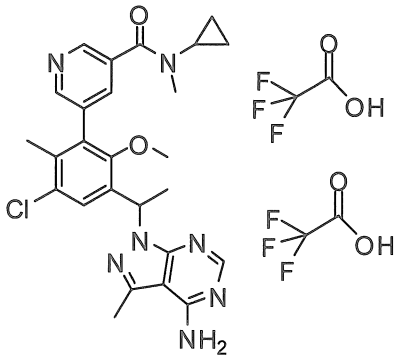
Bước 4. 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Hỗn hợp gồm 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen (150mg, 0,503mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (110mg, 0,76mmol, danh mục sản phẩm của ACES Pharma, mục số # 47024), kali iođua (9,0mg, 0,05mmol) và xezi cacbonat (330mg, 1,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) và khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong CH_2Cl_2, để tạo ra sản phẩm mong muốn (103mg, 50%). Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 410,0; theo thử nghiệm: 410,2. Các sản phẩm triệt quang được nạp vào cột Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 5% etanol trong hexan với lưu tốc 18ml/phút, ~ 13mg/lần nạp, để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Pic 1, thời gian lưu: 12,35 phút; Pic 2, thời gian lưu: 14,98 phút.

Bước 5. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (25mg, 0,061mmol) (Pic thứ nhất từ bước tách không đối xứng trước), *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (25mg, 0,091mmol, từ Bộ Bách khoa về các chất tương tự axit amin và các axit boronic của PepTech Corp, mục số #BE1622-1), natri cacbonat (13mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi (II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (9,9mg, 0,012mmol) trong axetonitril (0,8ml) /nước (0,3ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (2,9mg, 6,7%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,78 (2H, br s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, br s), 7,65 (1H, br s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, *J* = 7,0 Hz), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, *J* = 7,0 Hz) ppm.

Ví dụ 174. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*-xyclopropyl-*N*-metylnicotinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)



Bước 1. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}nicotinonitril

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (Pic thứ nhất từ Ví dụ 167, bước 4 tách không đối xứng, 106mg, 0,25mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)nicotinonitril (70. mg, 0,31mmol, theo danh mục sản phẩm của Combi-Blocks, mục số # PN-8893), natri cacbonat (43mg, 0,41mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (33mg, 0,041mmol) trong axetonitril (2ml)/nước (0,6ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm (95mg, 87%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 5%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$:

m/z = 434,2; theo thử nghiệm: 434,2.

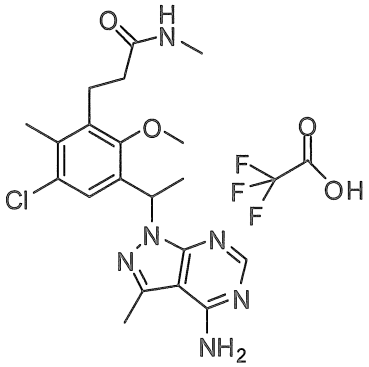
Bước 2. Đihyđroclorua của axit 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)nicotinic

Dung dịch nước natri hyđroxit 4,0M (0,3ml, 1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}nicotinonitril (0,090g, 0,21mmol) trong etanol (1,0ml) và sau đó hỗn hợp này được đun nóng ở 95°C trong thời gian 6 giờ. Tại thời điểm này, dung dịch HCl đậm đặc được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến ~ 3. Dung môi được loại bỏ và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm tính theo LCMS cho $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; theo thử nghiệm: 453,2.

Bước 3. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N-xyclopropyl-N-metylnicotinamit

N-Metylxyclopropanamin hyđroclorua (4,0mg, 0,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đihyđroclorua của axit 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)nicotinic (9,6mg, 0,021mmol) và BOP (10mg, 0,03mmol) trong DMF (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là bổ sung trietylamin (13µl, 0,10mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (2,6mg, 17%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 506,2; theo thử nghiệm: 506,2.

Ví dụ 179 3-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*-metylpropanamit 2,2,2-trifloaxetat



Bước 1. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}propanoat

1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (Pic 1 theo Ví dụ 167, bước 4 tách không đối xứng, 35mg, 0,085mmol), kali (3-*tert*-butoxy-3-

oxopropyl)trifloborat (30.mg, 0,13mmol, từ Frontier Scientific, mục số # P10370), kali phosphat (54mg, 0,26mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (9,8mg, 0,0085mmol) và toluen (0,7ml)/nước (0,2ml) được bổ sung vào bình vi sóng. Bình này được bịt kín và được khử khí bằng N_2 ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 110°C trong thời gian 20 giờ. Chất thô này được lọc và sản phẩm (20mg, 50%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 6%). Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{31}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 460,2; theo thử nghiệm: 460,3.

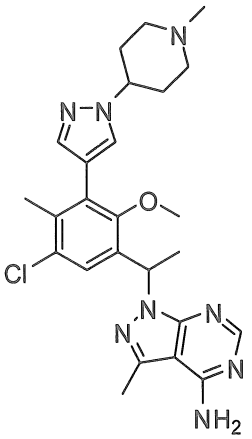
Bước 2. Trifloaxetat của axit 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}propanoic

TFA (0,3ml, 4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}propanoat (35mg, 0,076mmol) trong metylen clorua (0,2ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 404,1; theo thử nghiệm: 404,0

Bước 3. 3-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-N-metylpropanamit 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch chứa 2,0M metylamin trong THF (30µl, 0,06mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}propanoic (8,9mg, 0,022mmol) và BOP (10mg, 0,03mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là bổ sung trietylamin (8,8µl, 0,064mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (3,2mg, 27%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 417,2; theo thử nghiệm: 417,0.

Ví dụ 181 1-(1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl)etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. tert-butyl 4-(4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-1H-pyrazol-1-yl)piperiđin-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (Pic 1 theo Ví dụ 167, bước 4 tách không đối xứng, 42mg, 0,1mmol), *tert*-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]piperiđin-1-carboxylat (48mg, 0,13mmol, theo danh mục sản phẩm của Combi-Blocks, mục số # FM-2957), natri cacbonat (18mg, 0,17mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (14mg, 0,017mmol) trong axetonitril (2ml) /nước (0,4ml) được loại khí bằng N_2 và được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 5%). Tính theo LCMS cho $C_{29}H_{38}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 581,2; theo thử nghiệm: 581,3.

Bước 2. 1-(1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-(piperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

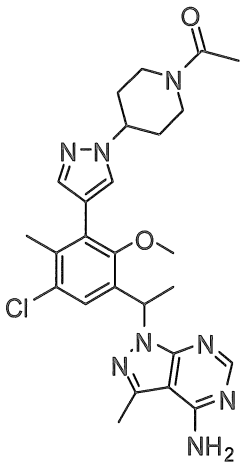
TFA (0,3ml, 4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)piperiđin-1-carboxylat (30mg, 0,052mmol) trong metylen clorua (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 481,2; theo thử nghiệm: 481,1

Bước 3. 1-(1-{5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-[1-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Dung dịch nước formalđehyt 12,0M (0,01ml, 0,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-{-1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-piperiđin-4-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (8,0mg, 0,017mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,012ml, 0,066mmol) trong

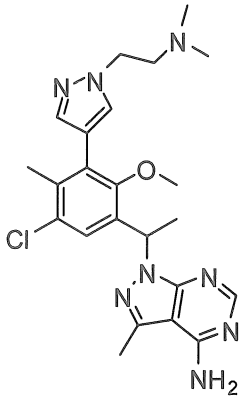
metylen clorua (0,2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút, tại thời điểm này natri triaxetoxybohyđrua (5,3mg, 0,025mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,0mg, 24%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{32}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 495,2; theo thử nghiệm: 495,0

Ví dụ 182. 1-(1-{3-[1-(1-Axetylpiperiđin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl}-etyl)-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Axetyl clorua (2,4µl, 0,033mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-piperiđin-4-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (8,0mg, 0,017mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 181, Bước 2) và *N,N*-điisopropyl-etylamin (14µl, 0,083mmol) trong metylen clorua (0,3ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,0mg, 7,8%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 523,2; theo thử nghiệm: 523,2.

Ví dụ 183. 1-[1-(5-clo-3-{1-[2-(đimetylamino)etyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. 1-(2-Cloroetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hỗn hợp gồm 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,39g, 2,0mmol), 1-bromo-2-cloetan (0,3ml, 3mmol) và xezi cacbonat (1,3g, 4,0mmol) trong axetonitril (6ml) được khuấy ở 75°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô và sản phẩm (0,45g, 88%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng hexan/EtOAc (tối đa EtOAc 30%). Tính theo LCMS cho $C_{11}H_{19}BClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 257,1; theo thử nghiệm: 257,0

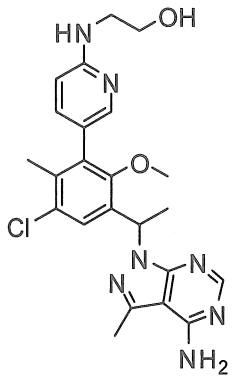
Bước 2. N,N-đimetyl-2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etanamin

Hỗn hợp gồm 1-(2-cloroetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,10g, 0,39mmol), natri iođua (58mg, 0,39mmol) và dung dịch đimetylamin 2,0M trong THF (1,0ml, 2,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,5ml) được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng ở bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{25}BN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 266,2; theo thử nghiệm: 266,3

Bước 3. 1-[1-(5-clo-3-{1-[2-(đimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (Pic 1 theo Ví dụ 167, bước 4, 10mg, 0,024mmol), *N,N*-đimetyl-2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-etanamin (8,6mg, 0,036mmol), natri cacbonat (5,2mg, 0,049mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (4,0mg, 0,0049mmol) trong axetonitril (0,5ml)/nước (0,1ml) được để ở điều kiện chân không và được nạp lại N_2 và được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,1mg, 28%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,2.

Ví dụ 184. 2-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-yl)amino]etanol



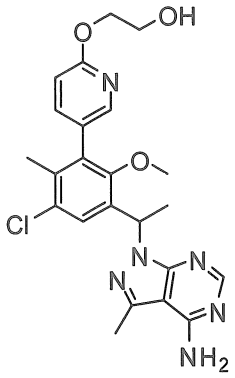
Bước 1. 1-{1-[5-clo-3-(6-flopyriđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (Pic 1 theo Ví dụ 167, bước 4, 25,0mg, 0,06mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin (20. mg, 0,088mmol), natri cacbonat (12mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis-(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (9,5mg, 0,012mmol) trong axetonitril (1ml) /nước (0,3ml) được loại khí bằng N_2 và được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 5%). Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 427; theo thử nghiệm: 427,2.

Bước 2. 2-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-yl)amino]etanol

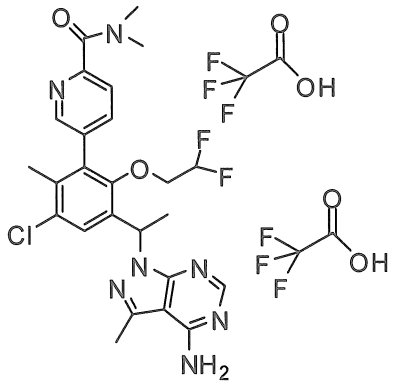
Hỗn hợp gồm 1-{1-[5-clo-3-(6-flopyriđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (10mg, 0,023mmol) và etanolamin (0,10ml) trong 1-butanol (1ml) được khuấy ở 130°C trong thời gian 5 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,6mg, 15%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 468,2; theo thử nghiệm: 468,2 .

Ví dụ 188. 2-(5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)pyriđin-2-yloxy)etanol



Dung dịch natri hyđrua (20mg, 0,5mmol) được bổ sung vào 1,2-etandiol (0,5ml, 9mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Tại thời điểm này 1-{1-[5-clo-3-(6-flopyriđin-3-yl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (10mg, 0,023mmol) được bổ sung vào và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C qua đêm. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,8mg, 17%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,1.

Ví dụ 189. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-(2,2-điflo-etoxy)-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)



Bước 1. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-hyđroxy-6-metyl-phenyl)-N,N-đimetylpicolinamit

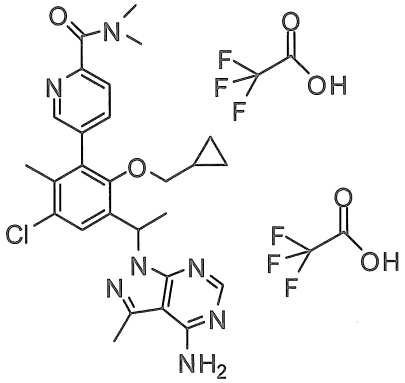
Dung dịch chứa 1,0M bo tribromua trong CH_2Cl_2 (250µl, 0,25mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (theo Ví dụ 167, bước 5, (pic thứ nhất) 60mg, 0,13mmol) trong metylen clorua (1,2ml) ở -78°C và sau đó phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Tại thời điểm này, dung dịch HCl *đậm đặc* (0,1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ *bão hòa*. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, sấy khô và cô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (40mg, 68%) mà được sử dụng ở bước

tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; theo thử nghiệm: 466,2.

Bước 2. 5-[3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-(2,2-đifloetoxy)-6-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

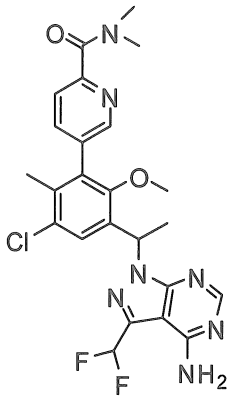
Điisopropyl azođicarboxylat (13µl, 0,064mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-hyđroxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (15,0mg, 0,0322mmol), 2,2-đifloetanol (7,9mg, 0,096mmol, do Alfa Aesar cung cấp, mục số # B22201) và triphenylphosphin (17mg, 0,064mmol) trong tetrahyđrofuran (0,5ml) ở 0°C và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Chất thô được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (1,6mg, 6,6%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClF_2N7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 530,2; theo thử nghiệm: 530,2

Ví dụ 190. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-(xyclopropylmetoxy)-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)



Điisopropyl azođicarboxylat (13µl, 0,064mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-hyđroxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (15mg, 0,032mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 189, Bước 1), xyclopropyl carbinol (7,0mg, 0,096mmol) và triphenylphosphin (17mg, 0,064mmol) trong tetrahyđrofuran (0,5ml) ở 0°C và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Chất thô được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (2,4mg, 10%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 520,2; theo thử nghiệm: 520,3.

Ví dụ 191. 5-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Bước 1. 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-iođo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Hỗn hợp gồm 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-metoxy-2-metylbenzen (0,60g, 2,0mmol, từ Ví dụ 167, Bước 3), 3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (590mg, 2,2mmol, do AnaSpec cung cấp), xezi cacbonat (0,98g, 3,0mmol) và kali iođua (30mg, 0,2mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (8ml) được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ và sau đó dung môi được loại bỏ hoàn toàn. Cặn được khuấy với CH_2Cl_2 (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô và sản phẩm (0,65g, 63%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/EtOAc (tối đa EtOAc 60%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{15}BrClIN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 521,9; theo thử nghiệm: 521,9.

Bước 2. 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-vinyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Điclo(bis{đi-*tert*-butyl[4-(đimetylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (12mg, 0,017mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm vinyl axit boronic MIDA (110mg, 0,6mmol, do Aldrich cung cấp, mục số # 704415), 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-iođo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,30g, 0,57mmol) và natri cacbonat (0,14g, 1,1mmol) trong 1,4-đioxan (1ml) và nước (0,1ml) và sau đó phản ứng được loại khí bằng N_2 3 lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/EtOAc (tối đa EtOAc 60%). Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 422,0; theo thử nghiệm: 422,2.

Bước 3. 1-{4-amino-1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-3-yl}etan-1,2-điol

N-metylmorpholin *N*-oxit (30,5mg, 0,260mmol) và nước (0,74ml) được bổ sung vào dung

dịch chứa 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-vinyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (100mg, 0,236mmol) trong rượu *t*-butylic (2ml). Sau đó, dung dịch nước osmi tetraoxit (0,075ml, 4%) được bổ sung vào dung dịch. Sau thời gian 3 giờ, một đương lượng nữa *N*-metylmorpholin *N*-oxit được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat, làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{20}BrClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 456,0; theo thử nghiệm: 456,0

Bước 4. 4-amino-1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-3-carbalđehyt

Dung dịch axit axetic (0,0032ml, 0,057mmol) và natri periođat (0,140g, 0,657mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 1-{4-amino-1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-1-*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-3-yl}etan-1,2-điol (0,10g, 0,22mmol) trong tetrahyđrofuran (1,6ml)/nước (1,0ml). Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{16}H_{16}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 424,0; theo thử nghiệm: 423,9

Bước 5. 5-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

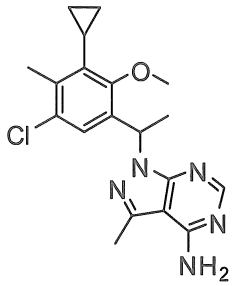
Hỗn hợp gồm axit 4-amino-1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-3-carbalđehyt (20mg, 0,047mmol), {6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-boronic (23mg, 0,12mmol), natri cacbonat (10mg, 0,094mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)ferocen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (7,7mg, 0,0094mmol) trong axetonitril (0,3ml)/etanol (0,1ml)/nước (0,1ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 6%). Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; theo thử nghiệm: 494,1

Bước 6. 5-(3-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Đietylaminolưu huỳnh triflorua (0,020ml, 0,15mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-{3-[1-(4-amino-3-formyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (0,015g, 0,030mmol) trong metylen clorua (0,5ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước

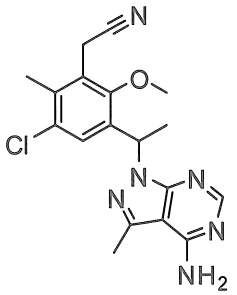
chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,7mg, 11%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{25}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 516,2; theo thử nghiệm: 516,2.

Ví dụ 192. 1-[1-(5-clo-3-xyclopropyl-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimiđin-4-amin



1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (15mg, 0,037mmol, từ pic 1 theo Ví dụ 167, bước 4), kali xyclopropyltrifloborat (8mg, 0,06mmol, do Frontier Scientific cung cấp, mục số # C10298), kali phosphat (23mg, 0,11mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (4,2mg, 0,0036mmol) và sau đó toluen (0,3ml)/nước (0,1ml) được bổ sung vào bình vi sóng. Bình này được đậy kín và được khử khí bằng N_2 ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 110°C trong thời gian 20 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,1mg, 8%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{23}ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 372,2; theo thử nghiệm: 372,2.

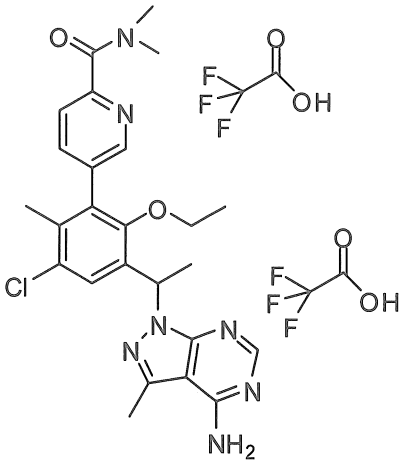
Ví dụ 194. {3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}axetonitril



Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (30mg, 0,073mmol) (Pic1 từ Ví dụ 167, bước 4), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (0,018g, 0,095mmol, theo danh mục sản phẩm của Combi-Blocks, mục số # PN-8875), kali florua (13mg, 0,22mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (12mg, 0,015mmol) trong đimetyl sulfoxit (0,8ml) / nước (0,3ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 130°C trong thời gian 16 giờ. Chất thô được

tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,4mg, 9%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 371,1; theo thử nghiệm: 371,1

Ví dụ 195. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)



Bước 1. 1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etanon

1-(3-bromo-5-clo-2-hyđroxy-4-metylphenyl)etanon (6,0g, 23mmol) trong DMF khan (22,8ml) được nạp vào bình đáy tròn. Sau đó, kali cacbonat (6,3g, 46mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là iođoetan (2,73ml, 34,2mmol). Huyền phù thu được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 100ml nước và chiết bằng 200ml etyl ete. Các lớp hữu cơ được tách, kết hợp và rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô đến 6,0g dầu màu nâu vàng nhạt. Tính theo LCMS cho $C_{11}H_{13}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 293,0; theo thử nghiệm: 293,0

Bước 2. 1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etanol

Natri tetrahyđroborat (0,31g, 8,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etanon (1,5g, 5,4mmol) trong metanol (25ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn thu được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 30% dung dịch EtOAc trong hexan (0,30g, 90%).

Bước 3. 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-etoxy-2-metylbenzen

Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (1,7g, 9,2mmol) và *N,N*-đimetylformamit (710µl, 9,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và sau đó dung dịch chứa 1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etanol (1,72g, 6,15mmol) trong metylen clorua (34ml) được bổ sung vào

và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong hexan (1,01g, 60%).

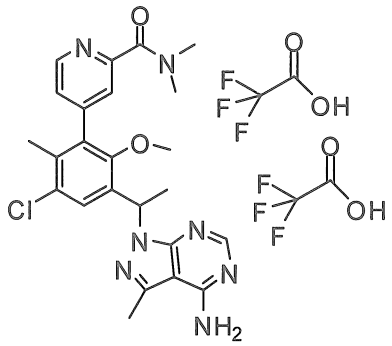
Bước 4. 1-(1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Hỗn hợp gồm 3-bromo-1-clo-5-(1-cloroetyl)-4-etoxy-2-metylbenzen (150mg, 0,50mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (110mg, 0,76mmol), kali iođua (9mg, 0,05mmol) và xezi cacbonat (330mg, 1,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong CH_2Cl_2 (103mg, 50%). Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{20}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1; theo thử nghiệm: 423,0. Các sản phẩm triệt quang được nạp vào cột Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250mm, cỡ hạt 5 micron), rửa giải bằng 4% etanol trong hexan với lưu tốc 18ml/phút, ~ 13mg/lần nạp, để tạo ra hai chất đồng phân đối ảnh. Pic 1, thời gian lưu: 8,64 phút; Pic 2, thời gian lưu: 10,64 phút.

Bước 5. 5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (25mg, 0,061mmol) (Pic thứ nhất từ bước tách không đối xứng trước), *N,N*-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carboxamit (25mg, 0,09mmol), natri cacbonat (13mg, 0,12mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)-feroxen]điclopalađi (II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (9,9mg, 0,012mmol) trong axetonitril (0,8ml) / nước (0,3ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (2,3mg, 5%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; theo thử nghiệm: 494,2.

Ví dụ 200. 4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)



Bước 1. 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}pyriđin-2-carbonitril

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (pic 1 theo Ví dụ 167, bước 4, 322mg, 0,76mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đi-oxaborolan-2-yl)pyriđin-2-carbonitril (210mg, 0,91mmol, theo danh mục sản phẩm của Combi-Blocks, mục số # PN-0143), natri cacbonat (130mg, 1,2mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclo-palađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (99mg, 0,12mmol) trong axetonitril (5ml) /nước (2ml) được loại khí bằng N_2 và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm (0,28g, 85%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 6%). Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1; theo thử nghiệm: 434,1

Bước 2. Đihyđroclorua của axit 4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)picolinic

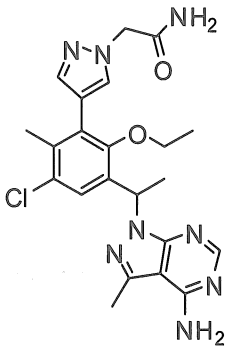
Dung dịch natri hyđroxit 1,0M (2,9ml, 2,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}pyriđin-2-carbonitril (0,250g, 0,576mmol) trong etanol (4,0ml) và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 95°C trong thời gian 6 giờ. Tại thời điểm này, dung dịch HCl đậm đặc được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến ~ 3. Dung môi được loại bỏ và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; theo thử nghiệm: 453,2.

Bước 3. 4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-N,N-đimetylpicolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Đung dịch đimetylamin 2,0M trong THF (2,0ml, 4,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphen-yl}pyriđin-2-carboxylic (250mg, 0,552mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (370mg, 0,83mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (4ml) ở 0°C, tiếp theo là bổ sung trietylamin (0,23ml, 1,6mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp

thô này được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; theo thử nghiệm: 480,2. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8,67 (br s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 6,32 (q, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,80 (d, 3 H) ppm.

Ví dụ 203. 2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)axetamit



Bước 1. tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat

Dung dịch chứa 1,0M kali *tert*-butoxit trong THF (2,4ml, 2,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (0,39g, 2,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (6,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Sau khi được làm lạnh đến 0°C, *t*-butyl bromoaxetat (0,5ml, 3mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ *bão hòa*, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm (0,5g, 81%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng hexan/EtOAc (tối đa EtOAc 30%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{26}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 309,2; theo thử nghiệm: 309,1

Bước 2. tert-butyl (4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-1H-pyrazol-1-yl)axetat

Hỗn hợp gồm 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (70mg, 0,16mmol) (Pic thứ nhất từ Ví dụ 195, bước 4), *tert*-butyl [4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]axetat (65mg, 0,21mmol), natri cacbonat (30.mg, 0,28mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (23mg, 0,028mmol) trong axetonitril (3ml) /nước (0,7ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ *bão hòa*, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm (65mg, 78%)

được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 5%). Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{33}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 526,2; theo thử nghiệm: 526,3.

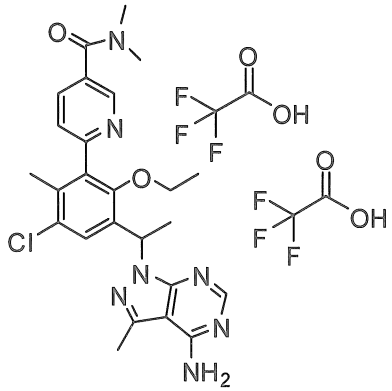
Bước 3. Bis trifloaxetat của axit (4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-1H-pyrazol-1-yl)axetic

Axit trifloaxetic (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)axetat (0,065g, 0,12mmol) trong metylen clorua (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 470,2; theo thử nghiệm: 470,1

Bước 4. 2-(4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-1H-pyrazol-1-yl)axetamit

Amoni cacbonat (20mg, 0,21mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa bis trifloaxetat của axit (4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-1*H*-pyrazol-1-yl)axetic (10mg, 0,021mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (10mg, 0,03mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là trietylamin (8,8µl, 0,064mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5mg, 25%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,2.

Ví dụ 208. 6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylnicotinamit bis(trifloaxetat)



Bước 1. 1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

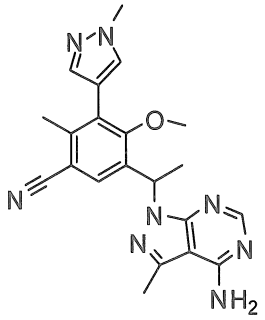
1-[1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,050g, 0,12mmol, Pic 1 theo Ví dụ 195, bước 4) được kết hợp trong bình vi sóng với kali

axetat (0,035g, 0,35mmol) và 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]đioxaborolanyl] (0,060g, 0,24mmol) trong đimetyl sulfoxit (0,44ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bình này được loại khí bằng nitơ và sau đó [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (0,01g, 0,01mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu đến 105°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội, sau đó được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Sản phẩm (15mg, 20%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký rửa giải bằng CH_2Cl_2/MeOH (tối đa MeOH 10%). Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 472,2; theo thử nghiệm: 472,3.

Bước 2. 6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-N,N-đimetylnicotinamit bis(trifloaxetat)

Hỗn hợp gồm 1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (15mg, 0,032mmol), 6-clo-*N,N*-đimetylnicotinamit (12mg, 0,064mmol), natri cacbonat (9,0mg, 0,085mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)-feroxen]-điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (6,9mg, 0,0085mmol) trong axetonitril (0,9ml) /nước (0,2ml) được loại khí bằng N_2 và sau đó được khuấy ở 95°C qua đêm. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA (2mg, 9%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 494,2; theo thử nghiệm: 494,2.

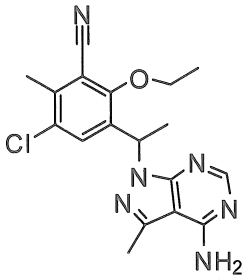
Ví dụ 209. 5-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-4-metoxy-2-metyl-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitril



Chất xúc tác đã điều chế được từ trước (0,05ml, từ Ví dụ 40) được bổ sung vào hỗn hợp 1-{1-[5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (7,7mg, 0,019mmol), kẽm (0,54mg, 0,0082mmol) và kẽm xyanua (2,2mg, 0,019mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (0,3ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong thời gian 1,5 giờ. Chất thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,1mg, 27%). Sản phẩm được tách ở dạng

một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 403,2; theo thử nghiệm: 403,2.

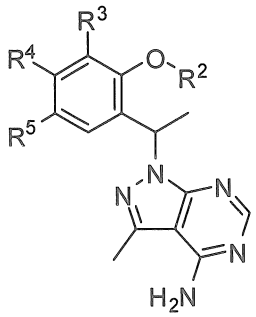
Ví dụ 211. 3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylbenzonitril



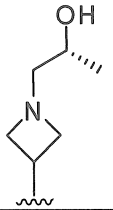
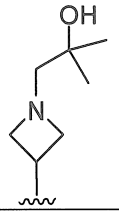
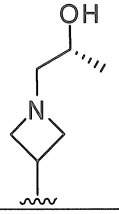
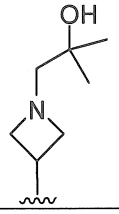
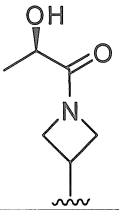
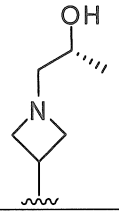
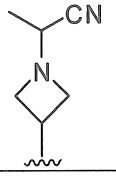
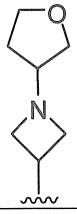
N,N,N',N'-Tetrametyletylenđiamin (10µl, 0,07mmol), kẽm xyanua (3mg, 0,03mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (0,9mg, 0,001mmol) và (9,9-đimetyl-9*H*-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (2mg, 0,003mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa 1-[1-(3-bromo-5-clo-2-etoxy-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (14mg, 0,033mmol, Pic 1 theo Ví dụ 195, bước 4) trong *N,N*-đimetylformamit (0,5ml) trong ống nghiệm dùng được trong lò vi sóng. Ống nghiệm này được bịt kín và được khử khí và được nạp lại N_2 ba lần, và sau đó được đun nóng ở 160°C trong khi bức xạ bằng vi sóng trong 400 giây. Hỗn hợp này được làm nguội, lọc và dịch lọc thô được tinh chế bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,4mg, 20%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 371,1; theo thử nghiệm: 371,2.

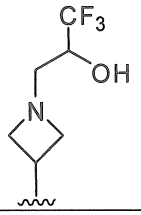
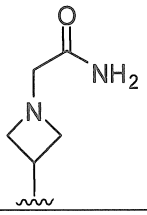
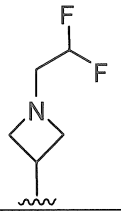
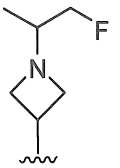
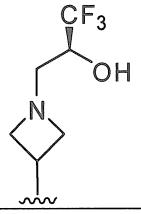
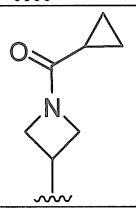
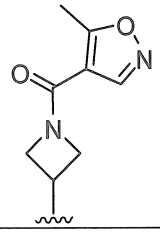
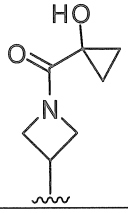
Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo các ví dụ 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 103, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 116, 119, 120, 122-124, 132, 135, 142 đến 148, 151, 153 đến 155, 157, 160, 162, 168 đến 173, 175 đến 178, 180, 185 đến 187, 193, 196 đến 199, 201, 202, 204 đến 207, và 210 được tổng kết trong bảng 1 và bảng 2.

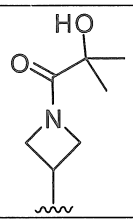
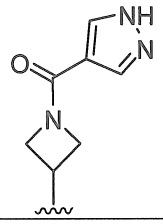
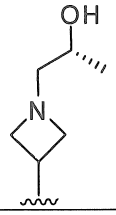
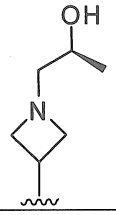
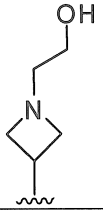
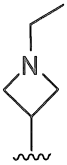
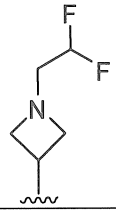
Bảng 1

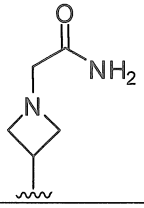
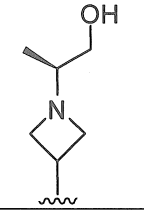
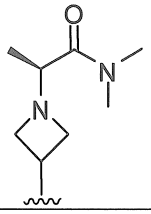
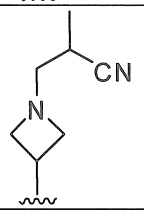
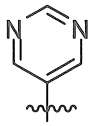
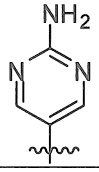
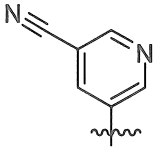
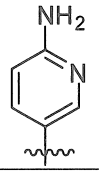
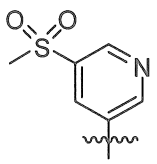


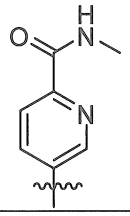
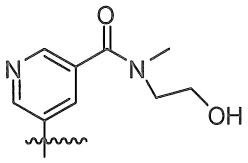
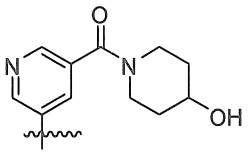
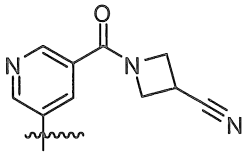
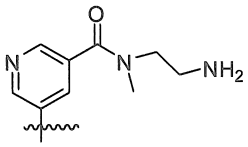
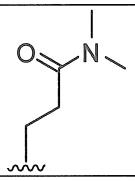
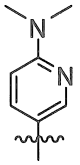
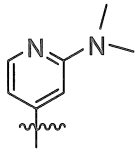
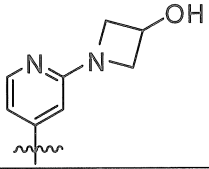
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]

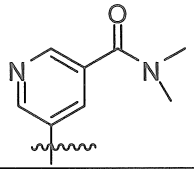
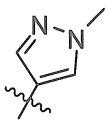
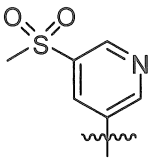
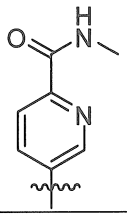
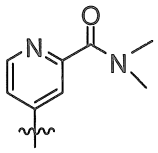
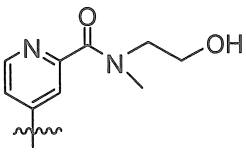
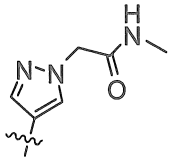
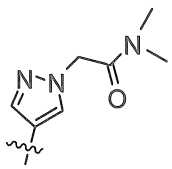
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
69	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-eyloro-6-flo-2-metoxy-phenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol[2]	Me	F	Cl			68
70	1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-6-flo-2-metoxyphenyl}-azetiđin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol[2]	Me	F	Cl			68
97	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol[2]	Et	Me	Cl		22 TFA	96
98	1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol[3]	Et	Me	Cl		2 TFA	96
100	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol[2]	Et	Me	Cl		TFA	99
103	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)propan-2-ol[5]	Me	Me	Cl			102
106	2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)propannitril[4]	Me	Me	Cl			105
107	1-(1-{5-Clo-2-metoxy-4-metyl-3-[1-(tetrahyđrofuran-3-yl)azetiđin-3-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[4]	Me	Me	Cl			1

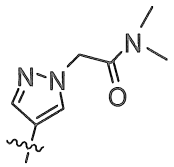
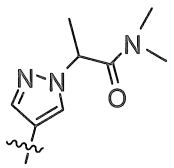
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
109	3-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-1,1,1-triflo-propan-2-ol[4]	Me	Me	Cl			102
111	2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)axetamit[3]	Me	Me	Cl			105
112	1-(1-{5-Clo-3-[1-(2,2-đifloetyl)-azetiđin-3-yl]-2-metoxy-4-metyl-phenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl			105
114	1-(1-{5-Clo-3-[1-(2-flo-1-metyl-etyl)azetiđin-3-yl]-2-metoxy-4-metylphenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[4]	Me	Me	Cl			1
116	(2S)-3-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-1,1,1-triflo-propan-2-ol[5]	Me	Me	Cl			115
119	1-(1-{5-Clo-3-[1-(xyclopropyl-carbonyl)azetiđin-3-yl]-2-metoxy-4-metylphenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl		TFA	117
120	1-[1-(5-Clo-2-metoxy-4-metyl-3-{1-[(5-metylisoxazol-4-yl)-carbonyl]azetiđin-3-yl}phenyl)-etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl		TFA	117
122	1-[(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)carbonyl]-xyclopropanol[3]	Me	Me	Cl		TFA	121

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
123	1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-2-metyl-1-oxopropan-2-ol[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
124	1-(1-{5-Clo-2-metoxy-4-metyl-3-[1-(1H-pyrazol-4-ylcarbonyl)-azetiđin-3-yl]phenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl		TFA	121
142	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-azetiđin-1-yl)propan-2-ol[4]	Et	F	Cl			140
143	(2S)-1-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-azetiđin-1-yl)propan-2-ol[4]	Et	F	Cl			140
144	2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-azetiđin-1-yl)etanol[2]	Et	F	Cl			139
145	1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-flo-3-(1-metylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[2]	Et	F	Cl			139
146	1-{1-[5-clo-2-etoxy-3-(1-etyl-azetiđin-3-yl)-4-florophenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[2]	Et	F	Cl			139
147	1-(1-{5-clo-3-[1-(2,2-đifloetyl)-azetiđin-3-yl]-2-etoxy-4-florophenyl}etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[2]	Et	F	Cl			141

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
148	2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-azetiđin-1-yl)axetamit[2]	Et	F	Cl			141
157	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)propan-1-ol[5]	Me	Me	Cl			156
160	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-*N,N*-đimetyl-propanamit[5]	Me	Me	Cl			159
162	3-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}azetiđin-1-yl)-2-metyl-propannitril[4]	Me	Me	Cl			161
168	1-(1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(pyrimiđin-5-yl)phenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl		2TFA	167
169	1-(1-(3-(2-aminopyrimiđin-5-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl			167
170	5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)nicotinonitril[3]	Me	Me	Cl		2TFA	167
171	1-(1-(3-(6-aminopyriđin-3-yl)-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl			167
172	1-(1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-(5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl)-phenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl			167

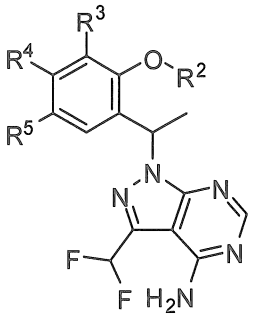
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
173	5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-N-metylpicolinamit[3]	Me	Me	Cl			167
175	5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}-N-(2-hyđroxyetyl)-N-metylnicotinamit[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
176	1-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}pyriđin-3-yl)carbonyl]-piperiđin-4-ol[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
177	1-[(5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}pyriđin-3-yl)carbonyl]-azetiđin-3-carbonitril[3]	Me	Me	Cl		2TFA	174
178	5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-N-(2-aminoetyl)-N-metylnicotinamit[3]	Me	Me	Cl		3TFA	174
180	3-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-*N,N*-đimetylpropanamit[3]	Me	Me	Cl		TFA	179
185	1-(1-(5-clo-3-(6-(đimetylamino)-pyriđin-3-yl)-2-metoxy-4-metyl-phenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl		2TFA	184
186	1-(1-(5-clo-3-(2-(đimetylamino)-pyriđin-4-yl)-2-metoxy-4-metyl-phenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl			184
187	1-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)pyriđin-2-yl)azetiđin-3-ol[3]	Me	Me	Cl			184

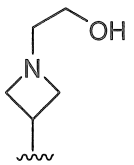
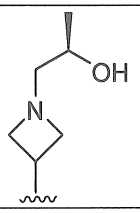
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
193	1-{1-[5-clo-3-(xyclopropylmetyl)-2-metoxy-4-metylphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[3]	Me	Me	Cl			192
196	5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylnicotinamit[3]	Et	Me	Cl			195
197	1-(1-(5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[3]	Et	Me	Cl			195
198	1-(1-(5-clo-2-etoxy-4-metyl-3-(5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl)-phenyl)etyl)-3-metyl-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimiđin-4-amin[3]	Et	Me	Cl			195
199	5-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-N-metylpicolinamit[3]	Et	Me	Cl			195
201	4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpicolinamit[3]	Et	Me	Cl			200
202	4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-N-(2-hyđroxyetyl)-N-metylpicolinamit[3]	Et	Me	Cl			200
204	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylaxetamit[3]	Et	Me	Cl			203
205	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-*N,N*-đimetylaxetamit[3]	Et	Me	Cl			203

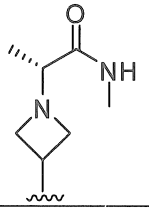
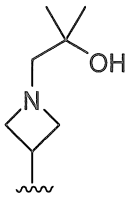
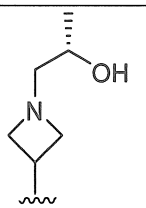
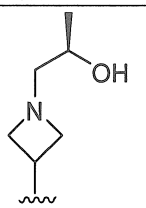
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình [1]
206	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-*N,N*-đimetylaxetamit[3]	Me	Me	Cl			203
207	2-(4-(3-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl)-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-*N,N*-đimetylpropanamit[4]	Me	Me	Cl			203
210	5-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-4-etoxy-2-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril[3]	Et	Me	CN			209

[1]Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;
[2]Hợp chất tách được ở dạng hỗn hợp triệt quang;
[3]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất;
[4]Hợp chất tách được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang;
[5]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất.

Bảng 2



Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình[1]
75	1-{1-[5-clo-4-flo-2-metoxy-3-(1-metylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[2]	Me	F	Cl			73
78	5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]-etyl}-2-flo-3-[1-(2-hyđroxyetyl)-azetiđin-3-yl]-4-metoxybenzonitril[2]	Me	F	CN			77
132	5-{1-[4-amino-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl]-etyl}-3-{1-[(2R)-2-hyđroxypropyl]-azetiđin-3-yl}-4-metoxy-2-metylbenzonitril[4]	Me	Me	CN			131

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình[1]
135	(2R)-2-[3-(3-{1-[4-Amino-3-(điflo-metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-xyano-2-metoxy-6-metylphenyl)azetiđin-1-yl]-N-metylpropanamit[4]	Me	Me	CN			134
151	1-{1-[5-clo-2-etoxy-4-flo-3-(1-metylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-(điflometyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-4-amin[2]	Et	F	Cl			150
153	1-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflo-metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-yl]-2-metylpropan-2-ol[2]	Et	F	Cl			140
154	(2S)-1-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflo-metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-yl]propan-2-ol[4]	Et	F	Cl			140
155	(2R)-1-[3-(3-{1-[4-amino-3-(điflo-metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimiđin-1-yl]etyl}-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)azetiđin-1-yl]propan-2-ol[4]	Et	F	Cl			140

[1]Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;
[2]Hợp chất tách được ở dạng hỗn hợp triệt quang;
[4]Hợp chất tách được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

Dữ liệu phân tích

Dữ liệu ^{1}H NMR (quang phổ kế Varian Inova 500, quang phổ kế Mercury400, hoặc quang phổ kế Varian (hoặc Mercury) 300) và dữ liệu phổ khối LCMS (MS) đối với các hợp chất theo các ví dụ 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 102 đến 138, 142 đến 148, 151, 153 đến 155, 157, 160, 162, 168 đến 173, 175 đến 178, 180, 185 đến 187, 193, 196 đến 199, 201, 202, 204 đến 207, và 210 được thể hiện dưới đây trong Bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
69	449,1	-	-	-
70	463,2	-	-	-
75	441,1	-	-	-
78	462,2	-	-	-

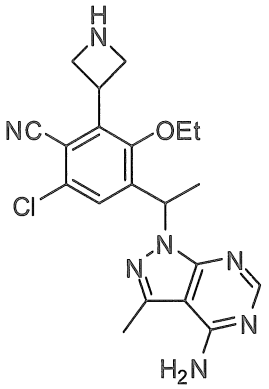
97	459,1	-	-	-
98	473,2	-	-	-
100	473,1	-	-	-
102	445,2	-	-	-
103	445,3	$CDCl_3$	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,18 – 3,66 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,27 – 3,02 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,53 – 2,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,93 – 1,60 (m, 4H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
104	431,3	-	-	-
105	426,0	$CDCl_3$	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,05 – 3,78 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,53 – 3,38 (m, 3H), 3,25 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
106	440,2	$CDCl_3$	400	δ 8,29 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,08 – 3,76 (m, 3H), 3,67 – 3,47 (m, 4H), 3,40 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,13 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 1,83 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,35 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).
107	457,1	$CDCl_3$	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,13 – 3,70 (m, 6H), 3,70 – 3,43 (m, 6H), 3,20 – 2,99 (m, 1H), 2,99 – 2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
108	469,1	$CDCl_3$	300	δ 8,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 8,2, 6,9 Hz, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,40 – 3,27 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 9,3, 6,5 Hz, 1H), 2,95 (q, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (dd, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 3H).
109	440,2	$CDCl_3$	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,17 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,79 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 3,39 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 2,74 (dd, *J* = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 5H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
110	472,2	-	-	-
111	444,1	-	-	-
112	454,1	-	-	-
113	499,1	$CDCl_3$	300	δ 8,29 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,98 – 3,77 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 3,45 – 3,26 (m, 1H), 3,25 – 3,08 (m, 1H), 2,85 – 2,53 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
114	447,2	$CDCl_3$	300	δ 8,28 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,35 (dd, *J* = 5,2, 2,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 4,9, 2,8 Hz, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,88 (dt, *J* = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,28 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 3H), 2,20 – 2,01 (m, 3H), 1,94 – 1,69 (m, 5H), 0,97 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H).
115	499,1	$CDCl_3$	400	δ 8,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,37 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,19 – 4,00 (m, 2H), 3,90 (dd, *J* = 9,7, 5,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 9,3, 6,7 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 12,8, 7,7 Hz, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

116	454,1	DMSO-d_6	400	δ 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,13 (dt, *J* = 19,6, 6,8 Hz, 1H), 3,97 – 3,71 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,91 (dt, *J* = 29,4, 7,6 Hz, 1H), 2,43 (m, 6H), 2,36 (dd, *J* = 12,3, 8,0 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
117	495,2	DMSO-d_6	400	δ 8,13 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,61 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).
118	459,2	-	-	-
119	455,1	-	-	-
120	496,1	-	-	-
121	459,2	-	-	-
122	471,0	-	-	-
123	473,0	-	-	-
124	481,0	-	-	-
125	492,1	-	-	-
126	478,1	-	-	-
127	465,2	$CDCl_3$	300	δ 8,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,48 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,16 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,75 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,18 – 3,02 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H), 0,97 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 6H).
128	456,2	-	-	-
129	496,1	-	-	-
130	458,2	$CDCl_3$	300	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,14 (dd, *J* = 9,5, 6,9 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 9,3, 6,4 Hz, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,69 (br s, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H).
131	472,2	-	-	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,15 – 3,96 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,29 – 2,89 (m, 2H), 2,49 – 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 4H), 1,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).
132	472,2	-	-	-
133	486,2	$CDCl_3$	300	δ 8,39 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,37 – 3,21 (m, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (br s, 1H), 1,15 (s, 6H).
134	499,1	-	-	-
135	499,1	$CDCl_3$	400	δ 8,38 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,54 – 6,38 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,04 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,0 Hz, 3H), 3,27 – 2,87 (m, 2H), 2,84 (dd, *J* = 4,9, 3,8 Hz, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,84 (dd, *J* = 7,1, 3,8 Hz, 4H), 1,17 (dd, *J* = 6,8, 5,8 Hz, 3H).
136	478,1	-	-	-
137	472,2	-	-	-
138	456,2	$CDCl_3$	400	δ 8,39 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H),

				5,83 (s, 2H), 4,63 – 4,38 (m, 2H), 4,37 – 4,03 (m, 2H), 3,74 (d, *J* = 21,2 Hz, 3H), 2,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).
142	463,1	-	-	-
143	463,2	-	-	-
144	449,1	-	-	-
145	419,1	DMSO-*d*6	300	δ 8,10 (s, 1 H), 7,44 (d 1 H), 7,28 (bs, 2 H), 6,20 (m, 1 H), 3,77 (m, 5 H), 2,95 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,67(d, 3 H), 1,30 (t, 3 H) ppm.
146	433,1	DMSO-*d*6	300	δ 8,10 (s, 1 H), 7,44 (d 1 H), 7,31 (bs, 2 H), 6,21 (m, 1 H), 3,80-3,63 (m, 5 H), 2,85 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,33 (m, 2 H), 1,67(d, 3 H), 1,31 (t, 3 H), 0,85 (t, 3 H) ppm.
147	469,1	-	-	–
148	462,2	-	-	–
151	455,1	-	-	–
153	513,2	-	-	–
154	499,1	DMSO-*d*6	300	δ□ 8,24 (s, 1H), 7,37 (m 2H), 6,28 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm.
155	499,2	-	-	–
157	445,1	-	-	–
160	486,2	DMSO-*d*6	300	δ□ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.
162	454,1	-	-	–
168	410,2	-	-	–
169	425,1	-	-	–
170	434,2	-	-	–
171	424,2	-	-	–
172	487,3	-	-	–
173	466,2	-	-	–
175	510,2	-	-	–
176	536,3	-	-	–
177	517,2	-	-	–
178	509,2	-	-	–
180	431,0	-	-	–
185	452,1	-	-	–
186	452,2	-	-	–
187	480,2	-	-	–
193	386,2	-	-	–
196	494,2	-	-	–
197	426,2	-	-	–
198	501,2	-	-	–
199	480,1	-	-	–
201	494,2	-	-	–
202	524,2	-	-	–
204	483,2	-	-	–
205	497,2	-	-	–

206	483,1	-	-	–
207	497,2	-	-	–
210	417,3	-	-	–

Ví dụ 212. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril



Bước 1. 1-(5-Clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)etanon

Hợp chất mong muốn Điều chế được theo quy trình nêu trong Ví dụ 13, bước 3 để tạo ra chất trung gian triệt quang, bằng cách sử dụng iođoetan thay cho iođometan làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 90%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 342,9, 344,9; theo thử nghiệm: 342,9, 344,8.

Bước 2. 4-Axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril

Dung dịch chứa 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)etanon (7,3g, 21mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (80ml) được xử lý bằng kali xyanua (2,1g, 32mmol) và khuấy ở 40°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa/nước (theo tỷ lệ 1:1). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu thô màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (6,1g, 81%) ở dạng rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 3,93 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 349,9; theo thử nghiệm: 349,9.

Bước 3. Tert-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Kẽm (4,60g, 70,3mmol) và Celite đã được sấy khô trong lò (870mg) được bổ sung vào bình và bình này được làm tăng nhiệt độ bằng súng sấy trong điều kiện chân không cao trong thời gian 5 phút và sau đó được nạp lại nitơ. *N*,*N*-đimetylaxetamit (57ml) được bổ sung vào, tiếp theo là 1,2-đibromoetan (430µl, 5,0mmol) và hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 10 phút và sau

đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng clorotrimetylsilan (630µl, 5,0mmol) nhỏ giọt và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (18g, 62mmol) trong *N*,*N*-đimetylaxetamit (28ml) nhỏ giọt (nhiệt độ bên trong được giữ thấp hơn 40°C nhờ bể nước) và đun nóng ở 40°C trong thời gian 2 giờ. Chất phản ứng kẽm-iođo (được chuyển qua ống thông) được lọc qua bộ lọc nhựa (mà được đậy kín một cách thích hợp để tránh tiếp xúc với khí quyển) trực tiếp vào bình sạch và khô mà được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0) (720mg, 0,79mmol) và tri-(2-furyl)phosphin (370mg, 1,6mmol) và được khử khí bằng nitơ trong thời gian vài phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril (14g, 41mmol) trong *N*,*N*-đimetylaxetamit (130ml) (đã được khử khí bằng nitơ) nhanh và đun nóng ở 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat (3 x 300ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (4 x 500ml) và nước muối (1 x 500ml), được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu sẫm. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (5% đến 45%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (14g, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 5H), 3,80 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{15}H_{16}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 323,1; theo thử nghiệm: 323,0.

Bước 4. Tert-butyl 3-[3-clo-2-xyano-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]azetiđin-1-carboxylat

Dung dịch chứa (3a*S*)-1-metyl-3,3-điphenyltetrahyđro-3*H*-pyrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (9,7g, 35mmol) trong tetrahyđrofuran (100ml) được xử lý bằng dung dịch chứa phức boran-THF 1,0M trong tetrahyrofuran (42ml, 42mmol) và khuấy ở 20°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -30°C và xử lý từ từ bằng dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat (13g, 35mmol) trong tetrahyđrofuran (110ml). Bình này chứa nguyên liệu ban đầu keton được rửa thêm bằng tetrahyđrofuran (20ml) và bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong thời gian 30 phút và khuấy ở 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước ở 0°C, được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu sẫm. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 70%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (10,4g, 78%) ở dạng bọt màu vàng là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 98:2 (Thời gian lưu = 7,73 phút và 9,41 phút; cột ChiralPak AD-H, 4,6 x 150mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 5% etanol trong hexan ở 1ml/phút). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 4,41 – 4,17 (m, 5H), 3,74 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,12 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 15H). LCMS đối với $C_{15}H_{18}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 325,1; theo thử nghiệm: 325,1.

Bước 5. Tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

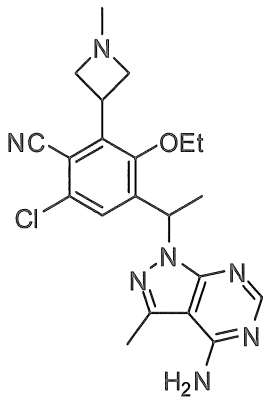
Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[3-clo-2-xyano-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]azetiđin-1-carboxylat (hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 98:2 thu được theo bước 4) (10g, 27mmol) trong metylen clorua (260ml) ở 0°C được xử lý bằng trietylamin (11ml, 82mmol), tiếp theo là metansulphonic anhyđrit (7,1g, 41mmol) và khuấy ở 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng điclometan và rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra mesylat thô mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Dung dịch chứa chất trung gian mesylat thô trong *N*,*N*-đimetylformamit (140ml) được xử lý bằng xezi cacbonat (13g, 41mmol) và 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (4,7g, 31mmol) và đun nóng ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3 x 250ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% điclometan đến 70% axetonitril chứa 3% metanol/30% điclometan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (8,7g, 62% trong cả 2 bước) ở dạng bọt màu vàng là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 95:5 (thời gian lưu (RT) = 4,29 phút và 6,00 phút; cột Phenomenex Lux Cellulose C-1, 4,6 x 150mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 15% etanol trong hexan ở 1ml/phút). Nguyên liệu này được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (Cột Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 15% etanol trong hexan ở 10ml/phút) để tạo ra 7,0g chất mong muốn là pic 1 (thời gian lưu 8,20 phút). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,48 (br s, 2H), 4,40 – 4,18 (m, 5H), 4,05 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H). LCMS đối với $C_{25}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 512,2; theo thử nghiệm: 512,3.

Bước 6. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (pic 1 là chất đồng phân đối ảnh thu được theo bước 5) (2,2g, 4,2mmol) trong metylen clorua (11ml) được xử lý bằng cách nhỏ giọt axit trifloaxetic (11ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô thành dầu mà được cô lại từ etanol (2x) để tạo ra cặn. Nguyên liệu này được hòa tan trong lượng tối thiểu metanol, được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa đã làm lạnh bằng nước đá (100ml), và chiết vài lần bằng điclometan/isopropanol theo tỷ lệ 2:1 để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,8g, định lượng) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Lượng nhỏ sản phẩm mong muốn được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm

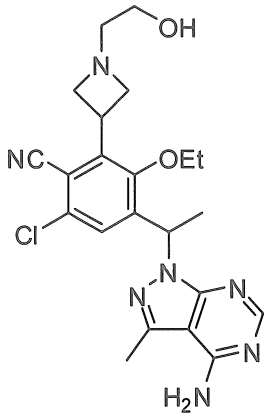
mong muốn. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 3,91 – 3,61 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,2; theo thử nghiệm: 412,1.

Ví dụ 213. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-metylazetiđin-3-yl)benzonitril



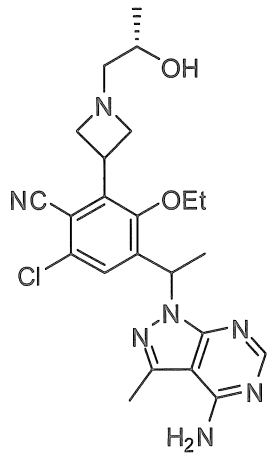
Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng trong Ví dụ 212, Bước 6) (0,30g, 0,73mmol) trong metanol (7,3ml) được xử lý bằng formalđehyt (dung dịch nước 37%) (0,54ml, 7,3mmol) và nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng natri xyanobohyđrua (0,092g, 1,5mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,16g, 50%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,27 – 6,18 (m, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 426,2; theo thử nghiệm: 426,2.

Ví dụ 219. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril (300mg, 0,74mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 212) trong tetrahyđrofuran (14ml) được xử lý bằng trietylamin (260µl, 1,8mmol), tiếp theo là nhỏ giọt 2-bromoetanol (63µl, 0,89mmol) và khuấy ở 60°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng lượng bổ sung 2-bromoetanol (26µl, 0,37mmol) và khuấy ở 60°C trong thời gian 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,15g, 44%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,1.

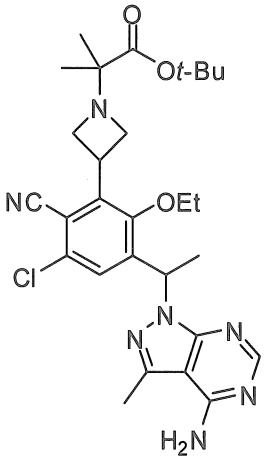
Ví dụ 220. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-{1-[(2*S*)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}benzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril (50mg, 0,12mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 212) trong

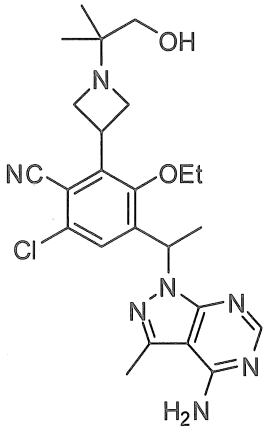
etanol (1,7ml) được xử lý bằng (*S*)-(-)-metyloxiran (21µl, 0,30mmol) và làm tăng nhiệt độ trong lò vi sóng ở 125°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (27mg, 47%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,63 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{23}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 470,2; theo thử nghiệm: 470,2.

Ví dụ 236. *tert*-Butyl 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanoat



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril (0,38g, 0,92mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 212) trong *N*, *N*-đimetylformamit (4,6ml) được xử lý bằng kali cacbonat (0,51g, 3,7mmol), tiếp theo là *tert*-butyl 2-bromo-2-metylpropanoat (0,86ml, 4,6mmol) và đun nóng ở 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng metanol trong điclometan (0% đến 10%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,43g, 83%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,22 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 1H), 3,88 – 3,70 (m, 4H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,05 (s, 6H). LCMS đối với $C_{28}H_{37}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 554,3; theo thử nghiệm: 554,3.

Ví dụ 237. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-1,1-đimetyletyl)azetiđin-3-yl]benzonitril



Bước 1. Bis(trifloaxetat) của axit 2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanoic

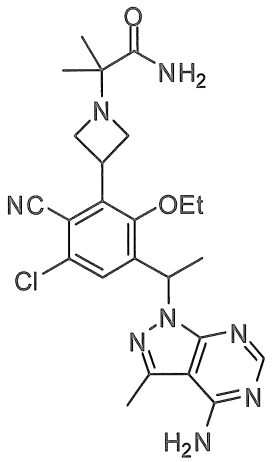
tert-Butyl 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanoat (0,36g, 0,65mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 236) được hòa tan trong dung dịch đã được trộn trước chứa axit trifloaxetic (3,2ml)/nước (0,065ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và ở 50°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được cô lại từ axetonitril (2x) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng gôm. Gôm này được xử lý bằng lượng nhỏ metyl-*tert*-butylete mà được tạo xoáy cho đến khi tạo thành chất rắn. Metyl-*tert*-butylete này được gạn và cặn được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,51g, 109%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS đối với $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 498,2; theo thử nghiệm: 498,3.

Bước 2. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-1,1-đimetyletyl)azetiđin-3-yl]benzonitril

Dung dịch chứa bis(trifloaxetat) của axit 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanoic (0,10g, 0,16mmol) trong tetrahyđrofuran (0,9ml) được làm lạnh đến -25°C, xử lý bằng 4-metylmorpholin (0,072ml, 0,65mmol) và isobutyl clorofomat (0,085ml, 0,65mmol), và khuấy ở -15°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua khay lọc dùng một lần vào bình đáy tròn riêng biệt. Sau đó, dung dịch này được làm lạnh đến -20°C và dung dịch chứa natri tetrahyđroborat (0,031g, 0,82mmol) với lượng nước tối thiểu được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -15°C trong thời gian 30 phút, rót vào nước, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, cô, pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,5mg, 4%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,04 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 3H), 3,12 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,80 (s, 6H). LCMS đối với

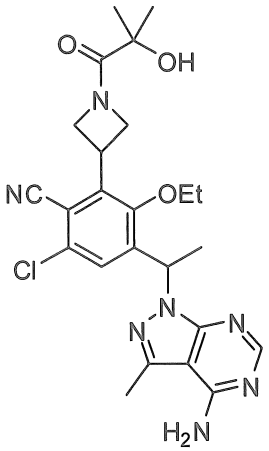
$C_{24}H_{31}ClN_7O_2$ (M+H)+: m/z = 484,2; theo thử nghiệm: 484,2.

Ví dụ 239. 2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanamit



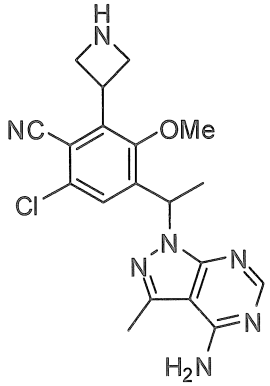
Dung dịch chứa bis(trifloaxetat) của axit 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanoic (0,05g, 0,069mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 237, Bước 1) và dung dịch chứa 2,0M amoniac trong etanol (0,17ml, 0,34mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (1ml) được xử lý bằng trietylamin (0,048ml, 0,35mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (0,046g, 0,10mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng một vài giọt nước, pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (25mg, 73%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 4H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H). LCMS đối với $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; theo thử nghiệm: 497,3.

Ví dụ 247. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropanoyl)azetiđin-3-yl]benzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril (0,04g, 0,097mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 212) và axit propanoic, 2-hyđroxy-2-metyl- (0,012g, 0,12mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (0,54ml) được xử lý bằng trietylamin (0,034ml, 0,24mmol), tiếp theo là *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametyluroni hexaflophosphat (0,048g, 0,13mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và axetonitril và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien metanol/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (7mg, 14%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,25 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). LCMS đối với $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 498,2; theo thử nghiệm: 498,2.

Ví dụ 261. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril



Bước 1. 4-Axetyl-6-clo-2-iođo-3-metoxybenzonitril

Dung dịch chứa 1-(5-clo-4-flo-3-iođo-2-metoxyphenyl)etanon (chất trung gian từ Ví dụ 13, Bước 3) (18g, 54mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (200ml) được xử lý bằng kali xyanua (5,2g,

81mmol) và khuấy ở 40°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa/nước (theo tỷ lệ 1:1). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu thô màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (11g, 61%) ở dạng rắn màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LCMS đối với $C_{10}H_8ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 335,9; theo thử nghiệm: 335,9.

Bước 2. tert-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Kẽm (5,0g, 77mmol) và Celite đã được sấy khô trong lò (520mg) được bổ sung vào bình và bình này được làm tăng nhiệt độ bằng súng sấy trong điều kiện chân không cao trong thời gian 5 phút và sau đó được nạp lại nitơ. *N,N*-đimetylaxetamit (53ml) được bổ sung vào, tiếp theo là 1,2-đibromo-etan (400µl, 4,6mmol) và hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 15 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng clorotrimetylsilan (580µl, 4,6mmol) nhỏ giọt và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (16g, 58mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (26ml) nhỏ giọt (nhiệt độ bên trong được giữ thấp hơn 40°C với bể nước) và đun nóng ở 40°C trong thời gian 2 giờ. Chất phản ứng kẽm-iođo (được chuyển qua ống thông) được lọc qua bộ lọc nhựa (mà được đậy kín một cách thích hợp để tránh tiếp xúc với khí quyển) trực tiếp vào bình sạch và khô mà được sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (670mg, 0,73mmol) và tri-(2-furyl)phosphin (340mg, 1,5mmol) và được khử khí bằng nitơ trong thời gian vài phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa 4-axetyl-6-clo-2-iođo-3-metoxy-benzonitril (13g, 39mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (120ml) (đã được khử khí bằng nitơ) nhanh và đun nóng ở 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat (3 x 300ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (4 x 500ml) và nước muối (1 x 500ml), được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu sẫm. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (5% đến 40%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (12g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Bước 3. tert-butyl 3-[3-clo-2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat

Dung dịch chứa (3a*S*)-1-metyl-3,3-điphenyltetrahyđro-3*H*-pyrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (4,3g, 16mmol) trong tetrahyđrofuran (46ml) được xử lý bằng dung dịch chứa phức boran-THF 1,0M trong tetrahyđrofuran (19ml, 19mmol) và khuấy ở 20°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -30°C và xử lý bằng dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-metoxy-phenyl)azetiđin-1-carboxylat (5,7g, 16mmol) trong tetrahyđrofuran (49ml) từ từ. Bình này chứa nguyên liệu ban đầu keton được rửa thêm bằng tetrahyđrofuran (9ml) và bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Nhiệt

độ của hỗn hợp phản ứng là -20°C sau khi bổ sung xong. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến -5°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước ở 0°C, được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu màu sẫm. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 100%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,5g, 97%) ở dạng bọt màu be là hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 97:3 (Thời gian lưu = 12,19 phút và 13,18 phút; cột Phenomenex Lux Cellulose C-2, 4,6 x 150mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 8% etanol trong hexan ở 1ml/phút). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (s, 1H), 5,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 311,1; theo thử nghiệm: 311,1.

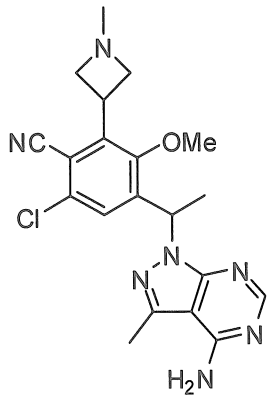
Bước 4. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[3-clo-2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat (8,6g, 23mmol) (hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh thu được theo bước 3 theo tỷ lệ 97:3) trong metylen clorua (220ml) ở 0°C được xử lý bằng trietylamin (8,2ml, 59mmol), tiếp theo là metansulphonic anhyđrit (6,1g, 35mmol) và khuấy ở 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng điclometan và rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra mesylat thô mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Dung dịch chứa chất trung gian mesylat thô trong *N,N*-đimetylformamit (82ml) được làm lạnh đến 0°C, xử lý bằng natri hyđrua (1,2g, 30mmol) (60% trong dầu khoáng), và khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-clo-2-xyano-6-metoxy-5-{1-[(metylsulfonyl)oxy]etyl}phenyl)azetiđin-1-carboxylat (11g, 24mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (170ml) nhỏ giọt trong thời gian 10 phút và khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút và đun nóng ở 50°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat (3 x 200ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (4 x 150ml) và nước muối, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành dầu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (2% metanol/98% điclometan đến 7% metanol/93% điclometan [điclometan chứa 0,5% trietylamin]) để tạo ra sản phẩm mong muốn (9,1g, 77% trong 2 bước) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 9:1. Nguyên liệu này được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (thời gian lưu = 5,81 phút và 8,94 phút; cột Chiracel AD-H, 20 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 10% etanol trong hexan ở 18ml/phút, 10mg/lần nạp) để tạo ra 6,9g chất mong muốn là pic 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H). LCMS đối với $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 442,1; theo thử nghiệm: 442,1.

Bước 5. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril

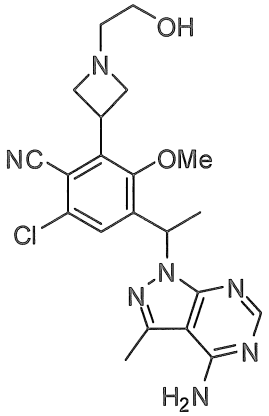
Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (1,7g, 3,3mmol) trong metylen clorua (30ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (20ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra cặn mà được pha loãng bằng metanol (50ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50ml). Dung dịch nước này được pha loãng bằng nước muối (50ml) và chiết bằng hỗn hợp gồm điclometan/isopropanol theo tỷ lệ 5:1 (5 x 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,4g, 97%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 1H), 3,90 – 3,68 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{19}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 398,1; theo thử nghiệm: 398,1.

Ví dụ 262. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-(1-metylazetiđin-3-yl)benzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (50mg, 0,13mmol) trong metanol (3ml) được xử lý bằng natri xyanobohyđrua (20mg, 0,31mmol), tiếp theo là formalđehyt (37% trong nước) (37µl, 0,50mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axit axetic (170µl, 2,9mmol), pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (30mg, 58%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,2; theo thử nghiệm: 412,1.

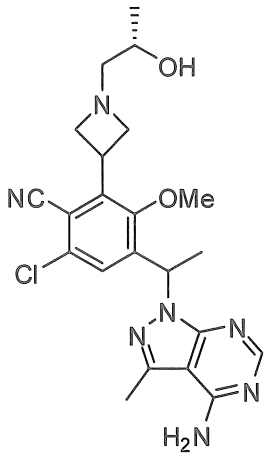
Ví dụ 268. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (400mg, 1,0mmol) trong tetrahyđrofuran (14ml) được xử lý bằng trietylamin (350µl, 2,5mmol) và 2-bromoetanol (85µl, 1,2mmol) và khuấy ở 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,14g, 31%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,24 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,2; theo thử nghiệm: 442,2.

Các hợp chất theo Ví dụ 268 và Ví dụ 269 được tổng hợp từ cùng một chất trung gian không đối xứng theo Ví dụ 261. Theo thử nghiệm xác định cấu trúc tinh thể trong Ví dụ 269, hóa học lập thể tại cacbon tại vị trí 1 của nhóm etan-1,1-điyl là S. Vì hợp chất theo Ví dụ 268 được tổng hợp từ cùng một chất trung gian không đối xứng như Ví dụ 269, nên người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mong đợi rằng nguyên tử cacbon tại vị trí 1 của nhóm etan-1,1-điyl của hợp chất theo Ví dụ 268 cũng ở dạng cấu hình S. Do đó, tin rằng hợp chất theo Ví dụ 268 là (S)-4-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril.

Ví dụ 269. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-{1-[(2*S*)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}-3-metoxybenzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (2,5g, 6,3mmol) trong etanol (130ml) được xử lý bằng (*S*)-(-)-metyloxiran (1,1ml, 16mmol) và làm tăng nhiệt độ trong lò vi sóng ở 120°C trong thời gian 25 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra cặn mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng metanol trong điclometan (0% đến 10%; metanol chứa 0,5% trietylamin) và theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,76g, 26%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,75 – 1,69 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2.

Xác định cấu trúc tinh thể đối với hợp chất theo Ví dụ 269

C22,H26,N7,O2,CL1+H_2O

DỮ LIỆU TINH THỂ: C22 H28 Cl F0 N7 O3, từ ACN/nước, không màu, hình kim, ~0,500 x 0,070 x 0,050mm, đơn tà, C2, a = 25,941(7) Å, b = 4,9767(13) Å, c = 17,787(5) Å, beta = 101,967(4)°, Vol = 2246,3(10) Å^3, Z = 4, T = -100.°C, Công thức trọng lượng = 473,96, Tỷ trọng = 1,401g/cm^3, μ(Mo) = 0,21 mm-^{1}

THU THẬP DỮ LIỆU: hệ Bruker SMART APEX-II CCD, bức xạ MoKalpha, ống nghiệm tâm chuẩn, công suất của anot = 50kV x 42mA, khoảng cách từ tinh thể đến tấm = 5,0cm, 512 x 512 pixel/khung, tâm tia = (256,13, 253,14), tổng số khung = 704, nhấp nháy/khung = 0,50°, tiếp cận/khung = 120,1 giây/khung, tích hợp SAINT, hkl cực tiểu/cực đại = (-27, 34 , -6, 6 , -23, 11), nạp dữ liệu vào bảng excel = 7578, dữ liệu độc nhất = 5186, khoảng hai-theta = 3,20° đến 56,74°, mức hoàn chỉnh đến hai-theta 56,74 = 99,70%, R(int-xl) = 0,0331, sửa lỗi SADABS được áp dụng.

PHÂN TÁN VÀ TINH GIẢN: Cấu trúc được phân tán bằng cách sử dụng XS(Shelxtl), được tinh giản bằng cách sử dụng gói phần mềm bảng excel, tinh giản theo ma trận thưa bình phương nhỏ nhất trên F^2, các yếu tố rải rác từ các bảng Int. Tab. Vol C 4.2.6.8 và 6.1.1.4, số dữ liệu = 5186, số hạn chế = 2, số thông số = 313, tỷ lệ dữ liệu/thông số = 16,57, mức độ khớp giữa quan sát và tính toán theo lý thuyết đối với F^2 = 1,02, chỉ số R [I>4sigma(I)] R1 = 0,0524, wR2 = 0,1033, chỉ số R (tất cả các dữ liệu) R1 = 0,0826, wR2 = 0,1162, pic và lỗ khác biệt tối đa= 0,294 và -0,221 e/Å^3, thông số vảy tinh giản = 0,05(8), Tất cả các nguyên tử hyđro trừ NH2 và nước hyđro được lý tưởng hóa bằng cách sử dụng mẫu cưỡi lên.

CÁC KẾT QUẢ: Đơn vị bất đối xứng chứa một phân tử và một phân tử nước như được thể hiện trên Hình 1 với các hình elipxoit nhiệt được vẽ đến mức xác suất 50%. Cấu trúc đã dự đoán trước được xác nhận. Cấu hình tuyệt đối này được xác định dựa trên cấu hình S đã biết tại C21. Cấu hình tại C7 được xác định là S. Thông số vỉa cũng xác nhận cấu hình đúng. Trên cơ sở cấu trúc tinh thể, tin rằng hợp chất theo Ví dụ 269 là 4-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((S)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril. Cấu trúc tinh thể này được thể hiện trên Hình 1.

Bảng A1. Các tọa độ nguyên tử (x 10^4) và các thông số rời chỗ đẳng hướng tương đương (A^2 x 10^3. U(tương đương) được xác định bằng một phần ba của vết của ten-zơ Uij trực giao.

	x	y	z	U(tương đương)
Cl(1)	8035(1)	8495(2)	305(1)	36(1)
N(1)	8519(1)	3404(5)	3463(1)	26(1)
O(1)	9561(1)	4043(4)	2906(1)	23(1)
C(12)	9008(1)	8170(6)	1221(2)	21(1)
C(10)	9211(1)	5217(6)	2312(2)	20(1)
O(2)	11255(1)	1950(5)	2364(1)	29(1)
N(4)	9120(1)	528(5)	4287(2)	30(1)
N(7)	10708(1)	7154(5)	1712(1)	24(1)
N(2)	8158(1)	5432(5)	3540(1)	24(1)
C(9)	8688(1)	4321(6)	2173(2)	20(1)
N(3)	9131(1)	1229(5)	5640(2)	30(1)
C(1)	8205(1)	5793(6)	4289(2)	24(1)
C(13)	8494(1)	7215(6)	1069(2)	22(1)
C(21)	11447(1)	3787(7)	1864(2)	27(1)
C(7)	8514(1)	2255(6)	2701(2)	21(1)
C(14)	8337(1)	5294(6)	1539(2)	23(1)
C(16)	9152(1)	10282(7)	751(2)	28(1)
C(11)	9384(1)	7106(6)	1834(2)	20(1)
C(20)	10994(1)	5251(7)	1322(2)	27(1)
C(6)	7877(1)	7848(6)	4574(2)	28(1)
C(4)	9278(1)	68(7)	5045(2)	32(1)
C(17)	9952(1)	8008(6)	1945(2)	23(1)
N(5)	8627(1)	4376(6)	6088(2)	30(1)
C(18)	10398(1)	6006(7)	2253(2)	27(1)

C(19)	10208(1)	8201(7)	1229(2)	27(1)
N(6)	9263(1)	12004(6)	392(2)	39(1)
C(2)	8582(1)	4004(5)	4710(2)	20(1)
C(15)	9743(1)	5706(7)	3568(2)	30(1)
C(8)	7972(1)	1060(6)	2388(2)	26(1)
C(3)	8776(1)	3257(7)	5486(2)	26(1)
C(5)	8770(1)	2522(6)	4155(2)	25(1)
C(22)	11791(1)	2363(8)	1403(2)	42(1)
O(3)	8003(1)	8621(5)	6617(1)	40(1)

Bảng A2. Chiều dài liên kết [A] và góc [độ]

Cl(1)-C(13)	1,731(3)
N(1)-C(5)	1,340(4)
N(1)-N(2)	1,403(3)
N(1)-C(7)	1,468(4)
O(1)-C(10)	1,372(3)
O(1)-C(15)	1,437(4)
C(12)-C(13)	1,390(4)
C(12)-C(11)	1,406(4)
C(12)-C(16)	1,438(4)
C(10)-C(9)	1,400(4)
C(10)-C(11)	1,403(4)
O(2)-C(21)	1,434(4)
N(4)-C(5)	1,333(4)
N(4)-C(4)	1,345(4)
N(7)-C(20)	1,463(4)
N(7)-C(18)	1,491(4)
N(7)-C(19)	1,494(4)
N(2)-C(1)	1,325(4)
C(9)-C(14)	1,382(4)
C(9)-C(7)	1,524(4)
N(3)-C(4)	1,329(4)
N(3)-C(3)	1,355(4)
C(1)-C(2)	1,417(4)
C(1)-C(6)	1,485(4)
C(13)-C(14)	1,385(4)
C(21)-C(22)	1,509(4)
C(21)-C(20)	1,540(4)
C(7)-C(8)	1,522(4)
C(16)-N(6)	1,143(4)
C(11)-C(17)	1,513(4)
C(17)-C(18)	1,538(4)
C(17)-C(19)	1,558(4)
N(5)-C(3)	1,334(4)
C(2)-C(5)	1,398(4)
C(2)-C(3)	1,417(4)

C(5)-N(1)-N(2)	110,6(2)
C(5)-N(1)-C(7)	129,0(3)
N(2)-N(1)-C(7)	119,5(2)
C(10)-O(1)-C(15)	116,0(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120,4(3)
C(13)-C(12)-C(16)	119,3(2)
C(11)-C(12)-C(16)	120,3(2)
O(1)-C(10)-C(9)	117,6(2)
O(1)-C(10)-C(11)	120,5(2)
C(9)-C(10)-C(11)	121,7(3)
C(5)-N(4)-C(4)	111,0(3)
C(20)-N(7)-C(18)	116,9(2)

C(20)-N(7)-C(19)	114,6(2)
C(18)-N(7)-C(19)	89,10(19)
C(1)-N(2)-N(1)	105,8(2)
C(14)-C(9)-C(10)	118,9(3)
C(14)-C(9)-C(7)	120,7(2)
C(10)-C(9)-C(7)	120,4(2)
C(4)-N(3)-C(3)	117,2(3)
N(2)-C(1)-C(2)	110,8(3)
N(2)-C(1)-C(6)	119,8(3)
C(2)-C(1)-C(6)	129,4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	120,5(3)
C(14)-C(13)-Cl(1)	119,3(2)
C(12)-C(13)-Cl(1)	120,2(2)
O(2)-C(21)-C(22)	111,0(3)
O(2)-C(21)-C(20)	111,8(2)
C(22)-C(21)-C(20)	110,1(3)
N(1)-C(7)-C(8)	108,7(2)
N(1)-C(7)-C(9)	111,1(2)
C(8)-C(7)-C(9)	114,1(2)
C(9)-C(14)-C(13)	120,6(3)
N(6)-C(16)-C(12)	178,3(3)
C(10)-C(11)-C(12)	117,7(2)
C(10)-C(11)-C(17)	123,0(3)
C(12)-C(11)-C(17)	119,3(2)
N(7)-C(20)-C(21)	113,9(2)
N(3)-C(4)-N(4)	130,3(3)
C(11)-C(17)-C(18)	119,6(3)
C(11)-C(17)-C(19)	118,7(2)
C(18)-C(17)-C(19)	85,1(2)
N(7)-C(18)-C(17)	89,4(2)
N(7)-C(19)-C(17)	88,5(2)
C(5)-C(2)-C(3)	116,4(2)
C(5)-C(2)-C(1)	105,1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	138,3(3)
N(5)-C(3)-N(3)	116,5(3)
N(5)-C(3)-C(2)	124,7(3)
N(3)-C(3)-C(2)	118,8(3)
N(4)-C(5)-N(1)	126,1(3)
N(4)-C(5)-C(2)	126,3(3)
N(1)-C(5)-C(2)	107,6(2)

Bảng A3. Các thông số rời chuyển không đẳng hướng (A^2 x 10^3). Số mũ của yếu tố rời chuyển không đẳng hướng có dạng: -2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	28(1)	47(1)	29(1)	14(1)	0(1)	2(1)
N(1)	29(1)	25(1)	24(1)	4(1)	8(1)	2(1)
C(12)	24(1)	17(1)	22(1)	2(1)	3(1)	1(1)
C(10)	22(1)	18(1)	19(1)	0(1)	6(1)	8(1)
O(2)	32(1)	29(1)	27(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
N(4)	30(1)	23(1)	36(2)	6(1)	9(1)	4(1)
N(7)	22(1)	26(1)	27(1)	-3(1)	7(1)	-1(1)
N(2)	26(1)	20(1)	29(1)	2(1)	11(1)	1(1)
C(9)	23(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	10(1)	6(1)
N(3)	31(1)	31(1)	28(2)	4(1)	2(1)	3(1)

C(1)	26(2)	21(2)	28(2)	1(1)	9(1)	-3(1)
C(13)	25(1)	25(2)	17(1)	6(1)	6(1)	8(1)
C(21)	23(1)	29(2)	32(2)	-2(2)	11(1)	-2(1)
C(7)	25(1)	18(1)	22(2)	0(1)	8(1)	4(1)
C(14)	23(1)	23(2)	25(2)	1(1)	8(1)	1(1)
C(16)	26(2)	31(2)	25(2)	4(1)	5(1)	2(1)
C(11)	22(1)	19(1)	21(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
C(20)	26(2)	30(2)	27(2)	-5(1)	9(1)	-7(1)
C(6)	30(2)	18(2)	39(2)	-2(1)	10(1)	-1(1)
C(4)	26(2)	30(2)	37(2)	5(2)	3(2)	6(1)
C(17)	22(1)	22(2)	25(2)	-3(1)	3(1)	-4(1)
N(5)	36(2)	32(2)	23(2)	0(1)	7(1)	-1(1)
C(18)	26(2)	33(2)	26(2)	1(1)	10(1)	3(1)
C(19)	27(1)	28(2)	25(2)	6(1)	5(1)	-3(1)
N(6)	42(2)	36(2)	39(2)	14(1)	8(1)	-2(1)
C(2)	18(1)	15(1)	25(2)	3(1)	3(1)	-5(1)
C(15)	30(2)	35(2)	22(2)	-8(1)	2(1)	1(1)
C(8)	31(2)	20(1)	29(2)	3(1)	11(1)	-1(1)
C(3)	27(1)	26(2)	26(2)	3(1)	5(1)	-4(1)
C(5)	27(2)	21(2)	26(2)	4(1)	5(1)	-3(1)
C(22)	37(2)	43(2)	48(2)	-7(2)	17(2)	4(2)
O(3)	31(1)	37(1)	52(2)	-4(1)	5(1)	3(1)

Bảng A4. Các tọa độ hyđro (x 10^4) và các thông số rời chuyển đẳng hướng (A^2 x 10^3)

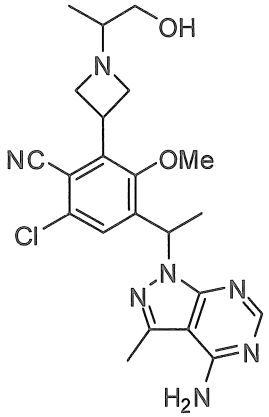
	x	y	z	U(tương đương)
H(21A)	11662	5142	2184	33
H(7A)	8769	778	2769	25
H(14A)	7993	4654	1427	28
H(20A)	11136	6209	936	32
H(20B)	10747	3924	1059	32
H(6A)	7658	8739	4146	43
H(6B)	8102	9141	4882	43
H(6C)	7660	6994	4880	43
H(4A)	9529	-1277	5173	38
H(17A)	10005	9684	2240	28
H(18A)	10560	6271	2791	33
H(18B)	10299	4141	2151	33
H(19A)	10051	7013	811	32
H(19B)	10235	10021	1045	32
H(15A)	9984	4705	3948	45
H(15B)	9448	6265	3778	45
H(15C)	9918	7259	3420	45
H(8A)	7888	-221	2748	39
H(8B)	7971	182	1907	39
H(8C)	7713	2467	2310	39
H(22C)	12072	1453	1746	62
H(22D)	11937	3652	1104	62
H(22A)	11584	1079	1067	62
H(5)	8394(11)	5640(60)	6006(16)	11(7)
H(5')	8756(12)	3720(80)	6590(20)	43(10)
H(2")	11091(16)	700(100)	2100(30)	66(15)
H(3)	8231(15)	9740(80)	6910(20)	80(17)
H(3')	7658(11)	9010(80)	6510(20)	52(12)

Bảng A5. Góc xoắn chôn ốc [độ]

C(15)-O(1)-C(10)-C(9)	-109,6(3)
C(15)-O(1)-C(10)-C(11)	74,8(3)
C(5)-N(1)-N(2)-C(1)	1,3(3)
C(7)-N(1)-N(2)-C(1)	171,4(2)
O(1)-C(10)-C(9)-C(14)	-174,4(2)
C(11)-C(10)-C(9)-C(14)	1,1(4)
O(1)-C(10)-C(9)-C(7)	4,1(4)
C(11)-C(10)-C(9)-C(7)	179,6(2)
N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-1,2(3)
N(1)-N(2)-C(1)-C(6)	179,4(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	3,0(4)
C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	-176,2(3)
C(11)-C(12)-C(13)-Cl(1)	-179,0(2)
C(16)-C(12)-C(13)-Cl(1)	1,7(4)
C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	109,1(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(8)	-58,9(3)
C(5)-N(1)-C(7)-C(9)	-124,6(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(9)	67,4(3)
C(14)-C(9)-C(7)-N(1)	-112,9(3)
C(10)-C(9)-C(7)-N(1)	68,6(3)
C(14)-C(9)-C(7)-C(8)	10,4(4)
C(10)-C(9)-C(7)-C(8)	-168,1(3)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-2,9(4)
C(7)-C(9)-C(14)-C(13)	178,6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0,8(4)
Cl(1)-C(13)-C(14)-C(9)	-177,1(2)
C(13)-C(12)-C(16)-N(6)	98(12)
C(11)-C(12)-C(16)-N(6)	-82(12)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	178,0(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	2,6(4)
O(1)-C(10)-C(11)-C(17)	-1,4(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(17)	-176,8(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-4,6(4)
C(16)-C(12)-C(11)-C(10)	174,6(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(17)	174,7(3)
C(16)-C(12)-C(11)-C(17)	-6,0(4)
C(18)-N(7)-C(20)-C(21)	-66,6(3)
C(19)-N(7)-C(20)-C(21)	-168,9(2)
O(2)-C(21)-C(20)-N(7)	68,8(3)
C(22)-C(21)-C(20)-N(7)	-167,3(3)
C(3)-N(3)-C(4)-N(4)	-1,9(5)
C(5)-N(4)-C(4)-N(3)	1,5(5)
C(10)-C(11)-C(17)-C(18)	33,6(4)
C(12)-C(11)-C(17)-C(18)	-145,8(3)
C(10)-C(11)-C(17)-C(19)	135,1(3)
C(12)-C(11)-C(17)-C(19)	-44,3(4)
C(20)-N(7)-C(18)-C(17)	-138,9(2)
C(19)-N(7)-C(18)-C(17)	-21,5(2)
C(11)-C(17)-C(18)-N(7)	141,1(2)
C(19)-C(17)-C(18)-N(7)	20,7(2)
C(20)-N(7)-C(19)-C(17)	140,7(2)
C(18)-N(7)-C(19)-C(17)	21,3(2)
C(11)-C(17)-C(19)-N(7)	-141,9(3)
C(18)-C(17)-C(19)-N(7)	-20,7(2)
N(2)-C(1)-C(2)-C(5)	0,6(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(5)	179,9(3)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-173,9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	5,4(6)
C(4)-N(3)-C(3)-N(5)	179,0(3)
C(4)-N(3)-C(3)-C(2)	0,4(4)
C(5)-C(2)-C(3)-N(5)	-177,4(3)

C(1)-C(2)-C(3)-N(5)	-3,3(5)
C(5)-C(2)-C(3)-N(3)	1,2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(3)	175,3(3)
C(4)-N(4)-C(5)-N(1)	-177,0(3)
C(4)-N(4)-C(5)-C(2)	0,4(4)
N(2)-N(1)-C(5)-N(4)	176,9(3)
C(7)-N(1)-C(5)-N(4)	8,0(5)
N(2)-N(1)-C(5)-C(2)	-1,0(3)
C(7)-N(1)-C(5)-C(2)	-169,9(3)
C(3)-C(2)-C(5)-N(4)	-1,7(4)
C(1)-C(2)-C(5)-N(4)	-177,6(3)
C(3)-C(2)-C(5)-N(1)	176,2(2)
C(1)-C(2)-C(5)-N(1)	0,2(3)

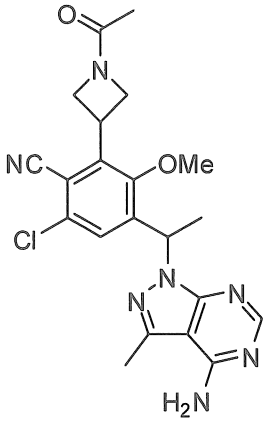
Ví dụ 272 và Ví dụ 273. Các chất đồng phân không đối quang của 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(2-hyđroxy-1-metyletyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxy-benzonitril



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (40mg, 0,10mmol) trong metanol (2ml) được xử lý bằng natri xyanobo-hyđrua (16mg, 0,25mmol), tiếp theo là axetol (28µl, 0,40mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axit axetic (100µl, 1,8mmol), pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra các sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang này được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (thời gian lưu (RT) = 3,70 phút và 6,58 phút; cột Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 20% etanol trong hexan ở 18ml/phút, 5mg/lần nạp) để tạo ra chất đồng phân mong muốn ở pic 1 (hợp chất 272) (19mg, 41%) và chất đồng phân ở pic 2 (hợp chất 273) (23mg, 50%) Pic 1: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 – 3,82 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2. Pic 2: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H),

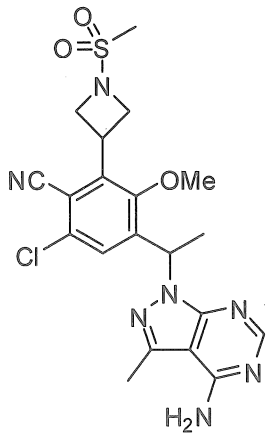
4,43 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 3,00 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2.

Ví dụ 281. 2-(1-Axetylazetiđin-3-yl)-4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxybenzonitril



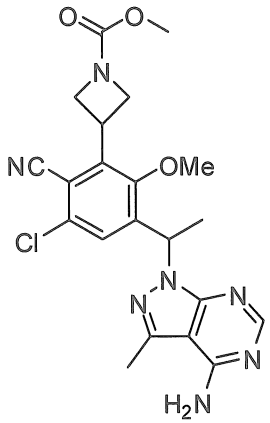
Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (60mg, 0,15mmol) trong tetrahyđrofuran (2ml) ở 0°C được xử lý bằng trietylamin (53µl, 0,38mmol), tiếp theo là axetyl clorua (13µl, 0,18mmol) và khuấy ở 20°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (39mg, 59%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,26 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,36 (m, 3H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,71 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78 – 1,71 (m, 6H). LCMS đối với $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2; theo thử nghiệm: 440,1.

Ví dụ 285. 4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(metylsulfonyl)azetiđin-3-yl]benzonitril



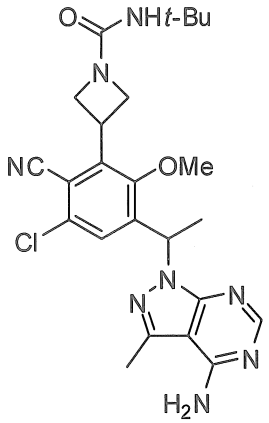
Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (40mg, 0,10mmol) trong điclometan (1ml) được xử lý bằng trietylamin (35µl, 0,25mmol), làm lạnh đến 0°C, xử lý bằng metan-sulfonyl clorua (9,3µl, 0,12mmol) và khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (20mg, 42%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 476,1; theo thử nghiệm: 476,1.

Ví dụ 289. Metyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat



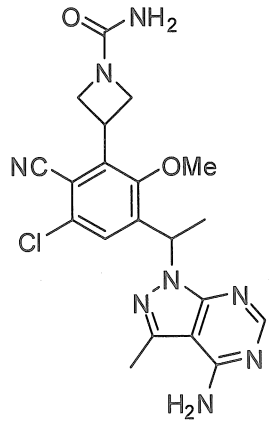
Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (20mg, 0,05mmol) trong điclometan (1ml) được xử lý bằng trietylamin (20µl, 0,14mmol), tiếp theo là metyl clorofomat (4,7µl, 0,06mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (12mg, 52%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 1H), 4,36 – 4,17 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{23}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,1.

Ví dụ 292. 3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N*-(*tert*-butyl)azetiđin-1-carboxamit



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (20mg, 0,05mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (1ml) được xử lý bằng trietylamin (20µl, 0,14mmol), tiếp theo là 2-isoxyanato-2-metyl-propan (7,2µl, 0,063mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (16mg, 64%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. LCMS đối với $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; theo thử nghiệm: 497,2.

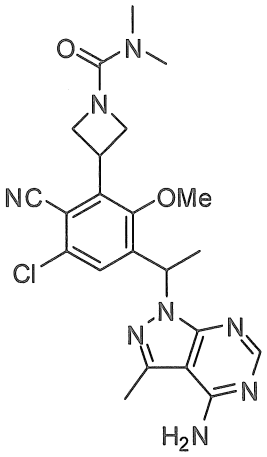
Ví dụ 293. 3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxamit



Dung dịch chứa 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N*-(*tert*-butyl)azetiđin-1-carboxamit (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 292) (16mg, 0,032mmol) trong axit trifloaxetic (2ml) được đun nóng trong lò vi sóng ở 120°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (7mg, 50%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,28 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 5,70 (br s, 1H), 4,62 – 4,49 (m, 1H), 4,34 – 4,20

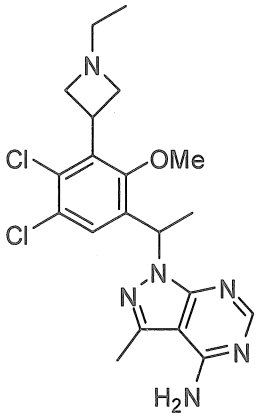
(m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 – 3,49 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 441,2; theo thử nghiệm: 441,1.

Ví dụ 296. 3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N*,*N*-đimetylazetiđin-1-carboxamit



Dung dịch chứa 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-metoxybenzonitril (chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 261) (40mg, 0,10mmol) trong *N*,*N*-đimetylformamit (2ml) được xử lý bằng trietylamin (40µl, 0,29mmol), tiếp theo là *p*-nitrophenyl clorofomat (23µl, 0,13mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được sử dụng ngay lập tức. Dung dịch chứa chất trung gian *p*-nitrophenyl carbamat trong tetrahyđrofuran (1ml) được xử lý bằng trietylamin (15µl, 0,11mmol), tiếp theo là dung dịch chứa 1,0M đimetylamin trong tetrahyđrofuran (150µl, 0,15mmol) và làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (13mg, 28%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 3H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2; theo thử nghiệm: 469,1.

Ví dụ 298. 1-{1-[4,5-Điclo-3-(1-etylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin



Bước 1. 1-(4,5-Điclo-2-hyđroxyphenyl)etanon

Dung dịch chứa 3,4-điclophenol [do AK Scientific cung cấp] (30g, 18mmol) trong axetyl clorua (19ml, 270mmol) được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 20°C, được xử lý bằng nhôm triclorua (37g, 280mmol) thành từng phần, và đun nóng ở 180°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 20°C và dung dịch cứng dần thành khối rắn khó bẻ vỡ. Nguyên liệu này được làm lạnh đến 0°C và được tôi từ từ bằng dung dịch HCl 1M thành nhiều phần. Chất ở dạng khối rắn này từ từ vỡ ra nhờ một lượng HCl vừa đủ và hỗn hợp không đồng nhất này được khuấy ở 20°C qua đêm để làm đều. Chất rắn được lọc, rửa bằng lượng nước dư, và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (38g, định lượng) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt.

Bước 2. 1-(4,5-Điclo-2-hyđroxy-3-iođophenyl)etanon

Dung dịch chứa 1-(4,5-điclo-2-hyđroxyphenyl)etanon (12g, 59mmol) trong axit axetic (70ml) được xử lý bằng *N*-iođosucxinimit (16g, 71mmol) và khuấy ở 90°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng lượng bổ sung *N*-iođosucxinimit (8g, 36mmol) và khuấy ở 90°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, được pha loãng bằng etyl axetat, và được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa cho đến khi ngừng tạo bọt. Lớp hữu cơ được tách và phần trong nước được chiết lại bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô và cô để tạo ra chất rắn màu nâu. Nguyên liệu này được kết tinh ra khỏi metanol để tạo ra sản phẩm mong muốn (9,0g, 46%) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS đối với $C_8H_6Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 330,9, 332,9; theo thử nghiệm: 330,8, 332,9.

Bước 3. 1-(4,5-Điclo-3-iođo-2-metoxyphenyl)etanon

Dung dịch chứa 1-(4,5-điclo-2-hyđroxy-3-iođophenyl)etanon (16g, 47mmol) và kali cacbonat (17g, 120mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (40ml) được xử lý bằng metyl iođua (6,4ml, 100mmol) và khuấy ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra chất rắn thô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl

axetat trong hexan (5% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (14g, 84%) ở dạng rắn màu cam. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). LCMS đối với $C_9H_8Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 344,9, 346,9; theo thử nghiệm: 344,8, 346,9.

Bước 4. tert-butyl 3-(3-axetyl-5,6-điclo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Kẽm (4,5g, 69mmol) được tạo huyền phù với 1,2-đibromoetan (420µl, 4,9mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (54ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 10 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. clorotrimetylsilan (620µl, 4,9mmol) được bổ sung nhỏ giọt và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (17g, 61mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (30ml) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở 40°C trong thời gian 1 giờ trước khi hỗn hợp gồm 1-(4,5-điclo-3-iođo-2-metoxyphenyl)etanon (14g, 41mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (710mg, 0,77mmol) và tri-(2-furyl)phosphin (360mg, 1,6mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (120ml) được bổ sung nhanh vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô thành cặn khô mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 25%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (12g, 77%). LCMS đối với $C_{17}H_{21}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 396,1; theo thử nghiệm: 396,0.

Bước 5. tert-Butyl 3-[2,3-điclo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5,6-điclo-2-metoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat (9,6g, 26mmol) trong metanol (240ml) ở 0°C được xử lý bằng natri tetrahyđroborat (1,9g, 51mmol) thành từng phần trong thời gian 5 phút và khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axit axetic (7,3ml, 130mmol) ở 0°C và xử lý bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (~50ml). Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ hầu hết metanol (đến ~60ml), rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150ml), và chiết bằng etyl axetat (2 x 200ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (9,6g, định lượng) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS đối với $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$ $([M-(t\text{-Bu})+H]+H)^+$: m/z = 320,0; theo thử nghiệm: 320,0.

Bước 6. tert-butyl 3-[2,3-điclo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat

N,N-Đimetylformamit (0,92ml, 12mmol) được bổ sung vào xyanogen clorua rắn (2,2g, 12mmol) ở nhiệt độ trong phòng (DMF được hấp thụ bởi chất rắn). Hỗn hợp này được để yên trong thời gian 10 phút, được xử lý bằng metylen clorua (60ml), và khuấy trong thời gian vài phút để làm vỡ chất rắn. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[2,3-điclo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat (3,0g, 8,0mmol) trong metylen clorua (30ml) và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này

được xử lý bằng lượng bổ sung *N,N*-đimetylformamit (1ml) và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này cần được xử lý bằng *N,N*-đimetylformamit (1ml) và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C qua đêm để thực hiện hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và điclometan. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành cặn khô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (5% đến 40%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,8g, 90%). LCMS đối với $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z = 338,0, 340,0; theo thử nghiệm: 337,9, 339,9.

Bước 7. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyriđin-1-yl)etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-[2,3-điclo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxyphenyl]azetiđin-1-carboxylat (1,0g, 2,5mmol) và 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,43g, 2,9mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (23ml) được xử lý bằng xezi cacbonat (1,2g, 3,8mmol) và kali iođua (42mg, 0,25mmol) và đun nóng ở 100°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (75ml) và nước (75ml). Lớp nước được tách và được chiết lại bằng etyl axetat (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành cặn khô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng metanol trong điclometan (0% đến 10%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,97g, 75%). LCMS đối với $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$ (M+H)$^+$: m/z = 507,2, 509,2; theo thử nghiệm: 507,0, 509,0.

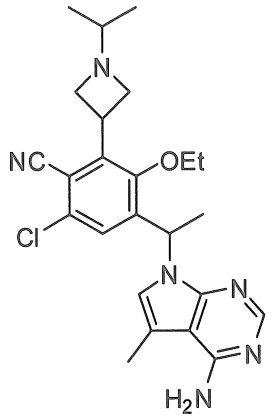
Bước 8. 1-[1-(3-Azetiđin-3-yl-4,5-điclo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyriđin-1-yl)etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,97g, 1,9mmol) trong metylen clorua (20ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (10ml) và khuấy ở 20°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được pha loãng bằng metanol (~20ml) và xử lý bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (đến độ pH~8). Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ metanol. Dầu mà được tạo huyền phù trong lớp nước được chiết vào hỗn hợp gồm điclometan/isopropanol theo tỷ lệ 5:1, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,77g, 99%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS đối với $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$ (M+H)$^+$: m/z = 407,1, 409,1; theo thử nghiệm: 407,0, 409,0.

Bước 9. 1-{1-[4,5-điclo-3-(1-etylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin

Dung dịch chứa 1-[1-(3-azetiđin-3-yl-4,5-điclo-2-metoxyphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (40mg, 0,098mmol) trong metanol (2,6ml) được xử lý bằng natri xyanobohyđrua (15mg, 0,25mmol), tiếp theo là axetalđehyt (22µl, 0,39mmol) và khuấy ở 20°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng axit axetic (130µl, 2,3mmol), được pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp triệt quang này được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (thời gian lưu (RT) = 18,6 phút và 22,0 phút; cột Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 5% etanol trong hexan ở 18ml/phút, 2,5mg/lần nạp) để tạo ra chất đồng phân mong muốn ở pic 1 (11mg, 26%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,21 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,92 – 2,83 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; theo thử nghiệm: 435,0.

Ví dụ 307. 4-[1-(4-amino-5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-isopropylazetiđin-3-yl)benzonitril



Bước 1. tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-7-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 212, bước 5 (chất trung gian không đối xứng), bằng cách sử dụng 5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđin-4-amin [do ACES Pharma cung cấp] thay cho 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 18%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,17 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 4H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{26}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 511,2; theo thử nghiệm: 511,2.

Bước 2. 4-[1-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-7-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxy-

benzonitril

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 212, bước 6, bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat thay cho *tert*-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 99%. LCMS đối với $C_{21}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 411,2; theo thử nghiệm: 411,1.

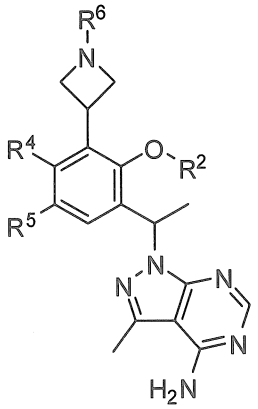
Bước 3. 4-[1-(4-amino-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimiđin-7-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-isopropyl-azetiđin-3-yl)benzonitril

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 213 bằng cách sử dụng 4-[1-(4-amino-5-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxybenzonitril thay cho 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-6-clo-3-etoxy-benzonitril và axeton thay cho formalđehyt làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 65%. Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. ^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,04 – 3,67 (m, 5H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (dd, *J* = 6,1, 1,8 Hz, 6H). LCMS đối với $C_{24}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 453,2; theo thử nghiệm: 453,3.

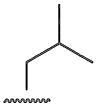
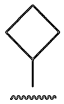
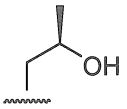
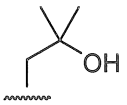
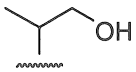
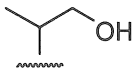
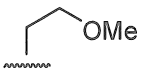
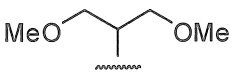
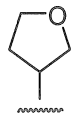
Các hợp chất tổng hợp được

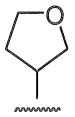
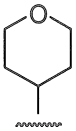
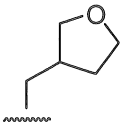
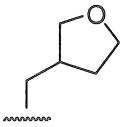
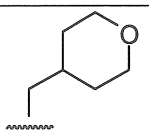
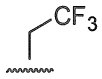
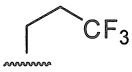
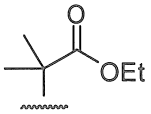
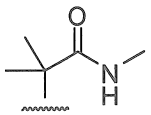
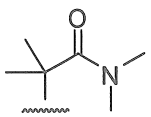
Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo các Ví dụ 214 đến 218, 221 đến 235, 238, 240 đến 246, 248 đến 260, 263 đến 267, 270, 271, 274 đến 280, 282 đến 284, 286 đến 288, 290, 291, 294, 295, 297, 299 đến 306, 308, và 309 được tổng kết trong bảng 4 và bảng 5.

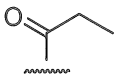
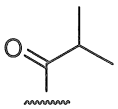
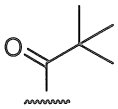
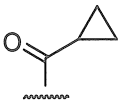
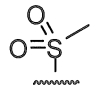
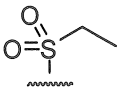
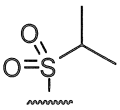
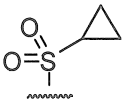
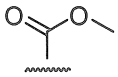
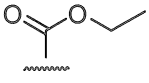
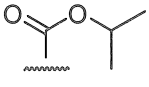
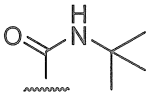
Bảng 4

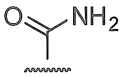
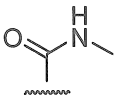
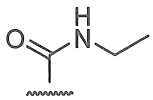
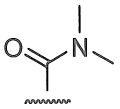
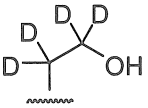
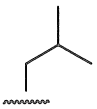
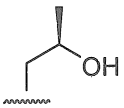
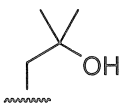


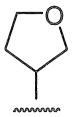
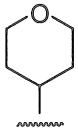
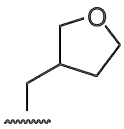
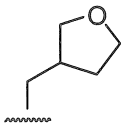
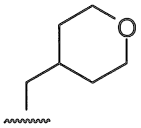
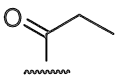
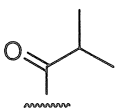
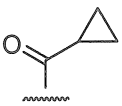
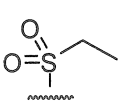
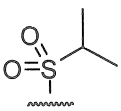
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
214	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-etylazetiđin-3-yl)-benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213

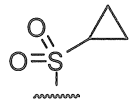
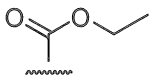
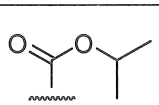
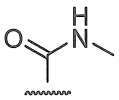
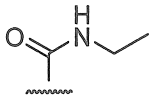
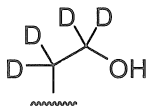
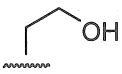
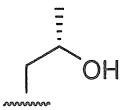
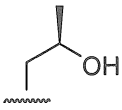
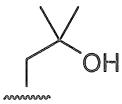
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
215	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-isopropylazetiđin-3-yl)benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
216	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-isobutylazetiđin-3-yl)-benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
217	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyclopropylmetyl)azetiđin-3-yl]-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
218	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-(1-xyclobutylazetiđin-3-yl)-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
221	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-{1-[(2*R*)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}benzonitril[5]	Et	CN	Cl		-	220
222	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	220
223	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-1-metyletyl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
224	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-1-metyletyl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
225	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-metoxyetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
226	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-{1-[2-metoxy-1-(metoxymetyl)etyl]azetiđin-3-yl}-benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
227	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-yl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
228	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-yl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
229	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
230	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-ylmetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
231	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-ylmetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
232	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
233	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2,2,2-trifloetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	219
234	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(3,3,3-triflopropyl)-azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	213
235	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyanometyl)azetiđin-3-yl]-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	219
238	Etyl 2-(3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl-}azetiđin-1-yl)-2-metylpropanoat[3]	Et	CN	Cl		-	236
240	2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl-]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-azetiđin-1-yl)-*N*,2-đimetylpropan-amit[3]	Et	CN	Cl		-	239
241	2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphen-yl}azetiđin-1-yl)-*N*,*N*,2-trimetyl-propanamit[3]	Et	CN	Cl		-	239

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
242	2-(1-Axetylazetiđin-3-yl)-4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	281
243	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-propionylazetiđin-3-yl)benzonitril[3]	Et	CN	Cl		TFA	281
244	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(1-isobutyrylazetiđin-3-yl)benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	281
245	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(2,2-đimetylpropanoyl)azetiđ-in-3-yl]-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	281
246	4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)azetiđ-in-3-yl]-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	281
248	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(metylsulfonyl)azetiđ-in-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	285
249	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(etylsulfonyl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	285
250	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(isopropylsulfonyl)-azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	285
251	4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyclopropylsulfonyl)azetiđin-3-yl]-3-etoxybenzonitril[3]	Et	CN	Cl		TFA	285
252	Metyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxy-phenyl}azetiđin-1-carboxylat[3]	Et	CN	Cl		-	289
253	Etyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxy-phenyl}azetiđin-1-carboxylat[3]	Et	CN	Cl		-	289
254	Isopropyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat[3]	Et	CN	Cl		-	289
255	3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-*N*-(tert-butyl)azetiđin-1-carboxamit[3]	Et	CN	Cl		-	292

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
256	3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-1-carboxamit[3]	Et	CN	Cl		TFA	293
257	3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-*N*-metylazetiđin-1-carboxamit[3]	Et	CN	Cl		-	292
258	3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-*N*-etylazetiđin-1-carboxamit[3]	Et	CN	Cl		-	292
259	3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-*N*,*N*-đimetylazetiđin-1-carboxamit[3]	Et	CN	Cl		-	296
260	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril-*d4*[3]	Et	CN	Cl		-	219
263	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-(1-etylazetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
264	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
265	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-(1-isobutylazetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
266	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyclopropylmetyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
267	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-(1-xyclobutylazetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
270	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-{1-[(2*R*)-2-hyđroxypropyl]azetiđin-3-yl}-3-metoxybenzonitril[5]	Me	CN	Cl		-	269
271	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)-azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	269
274	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-(1-oxetan-3-ylazetiđin-3-yl)benzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262

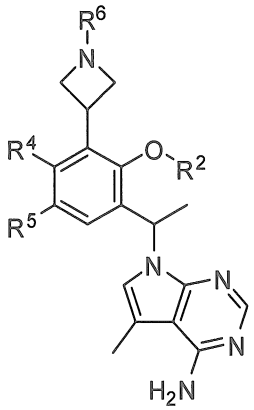
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
275	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-yl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 1)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
276	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-yl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 2)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
277	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
278	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-ylmetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 1)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
279	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(tetrahyđrofuran-3-ylmetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril (từ pic 2)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
280	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[1-(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)azetiđin-3-yl]-benzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	262
282	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-(1-propionylazetiđin-3-yl)benzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	281
283	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-(1-isobutyrylazetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	281
284	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	281
286	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(etylsulfonyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	285
287	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(isopropylsulfonyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	285

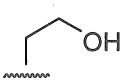
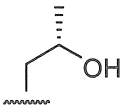
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
288	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(xyclopropylsulfonyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril[3]	Me	CN	Cl		-	285
290	Etyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat[3]	Me	CN	Cl		-	289
291	Isopropyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-carboxylat[3]	Me	CN	Cl		-	289
294	3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N*-metylazetiđin-1-carboxamit[3]	Me	CN	Cl		-	292
295	3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N*-etylazetiđin-1-carboxamit[3]	Me	CN	Cl		-	292
297	4-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-2-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxybenzonitril-*d4*[3]	Me	CN	Cl		-	268
299	1-{1-[4,5-điclo-3-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (pic 1)[3]	Me	Cl	Cl		-	298
300	2-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}-azetiđin-1-yl)etano (pic 1)[3]	Me	Cl	Cl		-	298 và 219
301	(2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}-azetiđin-1-yl)propan-2-ol (pic 1)[5]	Me	Cl	Cl		-	298 và 220
302	(2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}-azetiđin-1-yl)propan-2-ol (pic 1)[5]	Me	Cl	Cl		-	298 và 220
303	1-(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}-azetiđin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (pic 2)[3]	Me	Cl	Cl		-	298 và 220
304	1-{1-[4,5-Điclo-2-metoxy-3-(1-oxetan-3-ylazetiđin-3-yl)phenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (pic 1)[3]	Me	Cl	Cl		-	298 và 213

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
305	(3-{3-[1-(4-Amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5,6-điclo-2-metoxyphenyl}azetiđin-1-yl)axetonitril (pic 2)[3]	Me	Cl	Cl		-	298 và 219
306	1-{1-[3-(1-Axetylazetiđin-3-yl)-4,5-điclo-2-metoxyphenyl]etyl}-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (pic 2)[3]	Me	Cl	Cl		-	298 và 281

[1]Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;
[3]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất;
[5]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất.

Bảng 5



Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
308	4-[1-(4-Amino-5-metyl-7*H*-pyrolo-[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	Cl		-	307 và 219
309	4-[1-(4-Amino-5-metyl-7*H*-pyrolo-[2,3-*d*]pyrimiđin-7-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-{1-[(2*S*)-2-hyđroxyprop-yl]azetiđin-3-yl}benzonitril[5]	Et	CN	Cl		-	220 and 219

[1]Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;
[3]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất;
[5]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân không đối quang duy nhất.

Dữ liệu phân tích

Dữ liệu ^{1}H NMR (quang phổ kế Varian Inova 500, quang phổ kế Mercury 400, hoặc quang phổ kế Varian (hoặc Mercury) 300) và LCMS dữ liệu phổ khối (MS) đối với các hợp chất theo các ví dụ 214 đến 218, 221 đến 235, 238, 240 đến 246, 248 đến 260, 263 đến 267, 270, 271, 274 đến 280, 282 đến 284, 286 đến 288, 290, 291, 294, 295, 297, 299, 300 đến 306, 308, và 309 được thể hiện dưới đây trong Bảng 6.

Bảng 6

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
214	440,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
215	454,3	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,76 (m, 3H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,90 – 0,78 (m, 6H).
216	468,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,92 (brs, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,01 (br s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (br s, 2H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,54 (br s, 1H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
217	466,3	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,77 – 0,66 (m, 1H), 0,40 – 0,33 (m, 2H), 0,07 – 0,00 (m, 2H).
218	466,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,22 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 4H), 3,13 – 2,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,50 (m, 7H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
221	470,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,07 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
222	484,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,16 – 3,88 (m, 4H), 3,86 – 3,61 (m, 2H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).
223	470,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,89 (m, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,82 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,17 – 3,07 (m, 2H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 – 1,29 (m, 3H), 0,86 – 0,78 (m, 3H).
224	470,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,23 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 2H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,16 – 3,02 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,37 – 1,29 (m, 3H), 0,86 – 0,79 (m, 3H).
225	470,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
226	514,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 12H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
227	482,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 3H), 3,76 – 3,58 (m, 3H), 3,56 – 3,43 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,67 – 1,56 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
228	482,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,93 – 3,57 (m, 6H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 3,03 – 2,96 (m, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,79 – 1,56 (m, 5H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
229	496,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,14 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,63 (m, 6H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,19 – 1,08 (m, 2H).
230	496,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,51 (m, 7H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
231	496,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,84 – 3,52 (m, 5H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,12 – 2,96 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).
232	510,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,73 (m, 3H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,17 – 1,01 (m, 2H).
233	494,1	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,86 – 3,65 (m, 2H), 3,42 (q, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,20 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
234	508,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,61 – 2,51 (m, 5H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
235	451,1	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,91 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
238	526,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 3H), 3,85 – 3,75 (m, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
240	511,3	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,77 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,62 (m, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,57 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H).
241	511,3	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,26 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 3,15 (br s, 6H), 2,57 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
242	454,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,35 (m, 3H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,76 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
243	468,2	DMSO-d_6	300	δ 8,28 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,28 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,35 (m, 3H), 4,31 – 4,06 (m, 2H), 3,88 – 3,70 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,12 – 1,99 (m, 2H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
244	482,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,25 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,36 (m, 3H), 4,30 – 4,06 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 6H).
245	496,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,25 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,70 (br s, 2H), 4,50 – 4,36 (m, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).
246	480,2	DMSO-d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,25 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 2H), 4,31 – 4,10 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,76 – 0,63 (m, 4H).
248	490,1	DMSO-d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,39 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
249	504,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 2H), 3,15 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
250	518,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
251	516,2	DMSO-d_6	300	δ 8,27 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,27 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 4H), 3,90 – 3,64 (m, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01 – 0,96 (m, 2H), 0,93 – 0,88 (m, 2H).
252	470,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 4H), 3,79 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

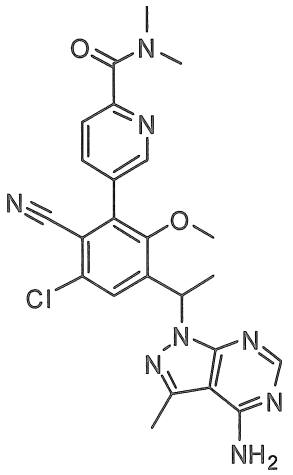
Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
253	484,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 4H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
254	498,3	DMSO-d_6	300	δ 8,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 4H), 3,87 – 3,69 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).
255	511,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H).
256	455,2	DMSO-d_6	400	δ 8,15 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,96 (br s, 2H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
257	469,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,37 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,29 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
258	483,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,44 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 4,12 – 3,98 (m, 2H), 3,86 – 3,67 (m, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
259	483,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
260	460,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
263	426,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
264	440,2	DMSO-d_6	400	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,28 – 6,19 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,03 – 2,89 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).
265	454,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).
266	452,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,78 – 0,64 (m, 1H), 0,42 – 0,32 (m, 2H), 0,08 – -0,01 (m, 2H).

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
267	452,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,10 – 2,92 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,50 (m, 7H).
270	456,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
271	470,3	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,16 – 3,91 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).
274	454,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 2H), 4,37 – 4,29 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 4H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
275	468,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,75 – 3,58 (m, 6H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H).
276	468,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 6H), 3,52 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,67 – 1,56 (m, 1H).
277	482,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,24 – 1,08 (m, 2H).
278	482,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,75 – 3,52 (m, 6H), 3,29 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 2,23 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H).
279	482,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 3,75 – 3,51 (m, 6H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,30 (m, 2H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 – 1,35 (m, 1H).
280	496,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,20 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,59 – 1,45 (m, 3H), 1,17 – 1,01 (m, 2H).
282	454,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,37 (m, 3H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,71 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^{1}H NMR
283	468,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 3H), 4,31 – 4,19 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 – 0,92 (m, 6H).
284	466,2	DMSO-d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,61 – 4,42 (m, 2H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 0,74 – 0,64 (m, 4H).
286	490,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24 – 1,17 (m, 3H).
287	504,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).
288	502,1	DMSO-d_6	300	δ 8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,42 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 2H), 0,93 – 0,88 (m, 2H).
290	470,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 4,36 – 4,16 (m, 4H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
291	484,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,81 – 4,66 (m, 1H), 4,52 – 4,36 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).
294	455,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br s, 2H), 6,36 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).
295	469,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,44 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
297	469,1	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 6,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
299	449,0	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 3,84 – 3,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).
300	451,2	DMSO-d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,12 – 3,89 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,28 – 3,04 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
301	465,0			-
302	465,0			-

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MH z	Phổ ^{1}H NMR
303	479,1	DMSO -d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,21 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45 – 3,83 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (s, 6H).
304	463,0	DMSO -d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 6,21 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,01 – 3,80 (m, 3H), 3,62 – 3,53 (m, 4H), 3,14 – 3,06 (m, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
305	446,1	DMSO -d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,22 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,04 – 3,84 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
306	449,1	DMSO -d_6	300	δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (br s, 2H), 6,22 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 2H), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,65 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78 – 1,75 (m, 3H), 1,72 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
308	455,3	DMSO -d_6	300	δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 2H), 2,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
309	469,2	DMSO -d_6	300	δ 7,95 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,67 (m, 2H), 3,63 – 3,50 (m, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ví dụ 313. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Bước 1: 5-bromo-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Axit 5-brompyriđin-2-carboxylic (20g, 100mmol, theo danh mục sản phẩm của Frontier Scientific, mục số # B1704) được khuấy trong metylen clorua (30ml) và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa 2,0M oxalyl clorua trong metylen clorua (100ml) được bổ sung từ từ vào, tiếp theo là *N,N*-đimetylformamit (0,8ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở 0°C và sau đó nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi, hoà tan lại trong metylen clorua (130ml) và bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm đimetylamin hyđroclorua (9,8g, 120mmol) và trietylamin (56,1ml, 400mmol) trong metylen clorua (130ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua (200ml) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 60%) građien để tạo ra 5-bromo-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit, (22,0g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_8H_{10}BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 229,0, 231,0; theo thử nghiệm: 228,9, 230,9.

Bước 2: Axit {6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}boronic

Hỗn hợp gồm 5-bromo-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (23g, 98mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametyl-[2,2']bi[[1,3,2]đioxaborolanyl] (27g, 110mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo danh mục sản phẩm của Aldrich, mục số 379670) (theo tỷ lệ 1:1) (4,8g, 5,9mmol), 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen (theo danh mục sản phẩm của Aldrich, mục số 177261) (3,3g, 5,9mmol), và kali axetat (30g, 300mmol) trong 1,4-đioxan (600ml) được loại khí bằng nitơ và đun nóng ở 120°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat (600ml) và nước (600ml). Lớp nước được cô trong chân không để tạo ra cặn rắn. Các chất rắn được đưa vào axetonitril và lọc để loại bỏ các muối không hòa tan còn sót lại. Axetonitril được loại bỏ trong chân không để tạo ra axit {6-[(đimetylamino)carbonyl]-pyriđin-3-yl}boronic (12g, 60%). Tính theo LCMS cho $C_8H_{12}BN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 195,1; theo thử nghiệm: 195,1.

Bước 3. 4-Axetyl-2-bromo-6-clo-3-metoxybenzonitril

1-(3-bromo-5-clo-4-flo-2-hyđroxyphenyl)etanon (2,0g, 7,5mmol, Ví dụ 43, Bước 1) được kết hợp với kali xyanua (0,58g, 9,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (16ml) và làm tăng nhiệt độ đến 85°C trong bể dầu. Sau khi làm nóng trong thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và iođometan (0,90ml, 11mmol) và kali cacbonat (2,1g, 15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 65°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 3 giờ, phản ứng đã hoàn thành và hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, và làm khô trên magie sulfat. Dung dịch thu được cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-2-bromo-6-clo-3-metoxybenzonitril (1,65g, 75%) ở dạng cặn rắn. Tính theo LCMS cho $C_{10}H_8BrClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 287,9, 289,9; theo thử nghiệm: 288,1, 290,0.

Bước 4:5-(3-Axetyl-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Natri cacbonat (3,0g, 20mmol) trong nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp 4-axetyl-2-bromo-6-clo-3-metoxybenzonitril (2,5g, 8,7mmol) và {6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}axit boronic (1,9g, 10. mmol, Ví dụ 301 Bước 2) trong axetonitril (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng N_2 và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (400mg, 0,4mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng N_2. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong thời gian 4 giờ và phản ứng hoàn thành theo phân tích LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải gradien hexan:etyl axetat để tạo ra 5-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit ở dạng dầu màu vàng (2,2g, 71%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{17}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 358,1; theo thử nghiệm: 358,1.

Bước 5: 5-[3-clo-2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Natri tetrahyđroborat (320mg, 8,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (2g, 6mmol) trong metanol (100ml) được làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, được tôi bằng nước và phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra 5-[3-clo-2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit thô ở dạng dầu trong (2,0g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{19}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 360,1; theo thử nghiệm: 360,1.

Bước 6: 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-2-xyano-6-metoxyphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Thionyl clorua (800µl, 10mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-[3-clo-2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxyphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (2g, 6mmol), metylen clorua (100ml) và *N,N*-đimetylformamit (100µl) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 giờ và phản ứng hoàn thành theo phân tích LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-2-xyano-6-metoxyphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit thô ở dạng dầu (1,8g, 80%). Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 378,1; theo thử nghiệm: 378,1.

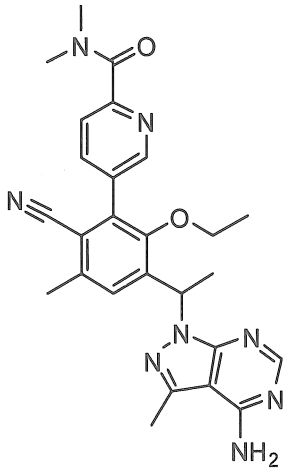
Bước 7: 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Xezi cacbonat (3000mg, 10mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (1100mg, 7,1mmol) và 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-2-xyano-6-metoxyphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (1,8g, 4,8mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (50ml). Hỗn hợp phản ứng

này được khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải (hexan/ 10% EtOH trong EtOAc, 0% đến 100%) gradien để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt (2,0g, 80%). Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{24}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 491,1; theo thử nghiệm: 491,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,43 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Các chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng lỏng cao áp bằng cách sử dụng: cột Phenomenex Lux-Cellulose 1, 21,1 x 250mm, cỡ hạt 5 micron 15% etanol trong hexan 18ml/phút ~ 5mg/lần nạp để tạo ra các sản phẩm sau: Pic thứ nhất thời gian lưu: 2,09 phút, 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit; pic thứ hai thời gian lưu: 3,92 phút, 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-metoxyphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit.

Ví dụ 314. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Bước 1: 4-Axetyl-5-hyđroxy-2-metylbenzonitril

1-(4-bromo-2-hyđroxy-5-metylphenyl)etanon (8,5g, 37mmol, theo danh mục sản phẩm của Alfa Aesar, mục số # H29125) được kết hợp với kẽm xyanua (8,7g, 74mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (75ml) đã được khử khí bằng nitơ và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (theo danh mục sản phẩm của Aldrich, số danh mục 328774) (1,0g, 1,1mmol) và (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (theo danh mục sản phẩm của Aldrich, mục số 526460) (1,5g, 2,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí bằng nitơ và làm tăng nhiệt độ đến 120°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 18 giờ, phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được đưa vào etyl axetat và rửa bằng

nước (2X), nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu hổ phách sẫm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-5-hyđroxy-2-metylbenzonitril ở dạng rắn (6,3g, 98%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 176,1; theo thử nghiệm: 176,2.

Bước 2: 4-Axetyl-3-hyđroxy-2-iođo-6-metylbenzonitril

4-axetyl-5-hyđroxy-2-metylbenzonitril (6,7g, 38mmol) được hòa tan trong axit axetic (80ml) và *N*-iođosucxinimit (10. g, 46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong bể dầu và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 4 giờ, phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội và cô trong chân không để tạo ra dầu màu tối. Dầu này được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, natri bicacbonat (3X, cho đến khi nó vẫn còn kiềm tính nhẹ), nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-3-hyđroxy-2-iođo-6-metylbenzonitril ở dạng rắn màu vàng nhạt (7,2g, 62%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 301,9; theo thử nghiệm: 301,9.

Bước 3: 4-Axetyl-2-iođo-3-etoxy-6-metylbenzonitril

4-axetyl-3-hyđroxy-2-iođo-6-metylbenzonitril (5,0g, 17mmol) được hòa tan trong *N,N*-đimetylformamit (50,0ml) và kali cacbonat (4,6g, 33mmol) và etyl iođua (2,1ml, 33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 60°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 2 giờ, phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được để làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và lọc để loại bỏ các chất rắn còn sót lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3X), nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng rắn màu sẫm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-3-etoxy-2-iođo-6-metylbenzonitril ở dạng tinh thể rắn màu vàng nhạt (5,0g, 96%). Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{13}INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 329,9; theo thử nghiệm: 330,0.

Bước 4: 5-(3-Axetyl-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Natri cacbonat (3g, 30mmol) trong nước (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-axetyl-3-etoxy-2-iođo-6-metylbenzonitril (3g, 9mmol) và axit {6-[(đimetylamino)carbonyl]pyriđin-3-yl}-boronic (1700mg, 8,8mmol, Ví dụ 313, Bước 2) trong axetonitril (100ml). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (400mg, 0,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí bằng nitơ và làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải (hexan /EtOAc, 0% đến 100%) građien để tạo ra 5-(3-axetyl-6-xyano-2-etoxy-5-

metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit sản phẩm ở dạng rắn màu vàng (2,3g, 75%). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 352,1; theo thử nghiệm: 352,2.

Bước 5: 5-[2-Xyano-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-3-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Natri tetrahyđroborat (370mg, 9,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-(3-axetyl-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl)-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (2,3g, 6,5mmol) trong metanol (100ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô 5-[2-xyano-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-3-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit ở dạng dầu trong (2,3g, 99%). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{24}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1; theo thử nghiệm: 354,2.

Bước 6: 5-[3-(1-Cloroetyl)-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl]-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

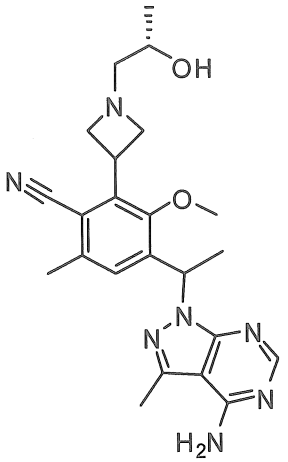
Thionyl clorua (900µl, 10mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 5-[2-xyano-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)-3-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (2,3g, 6,5mmol) trong metylen clorua (100ml) và *N,N*-đimetylformamit (100µl) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ, pha loãng bằng metylen clorua (100ml) và rửa bằng nước dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra 5-[3-(1-cloroetyl)-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit thô (2,2g, 91%). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{23}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 372,1; theo thử nghiệm: 372,2.

Bước 7: 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit

Xezi cacbonat (4000mg, 10mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (1300mg, 8,5mmol) và 5-[3-(1-cloroetyl)-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (2,1g, 5,6mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (100ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải (hexan/10% EtOH trong EtOAc, građien 0% đến 100%) građien để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,1g, 77%). Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{29}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 485,2; theo thử nghiệm: 485,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 – 8,63 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). Các chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng lỏng cao áp bằng cách sử dụng: AD cột 20 X 25 cm, rửa giải hexan; 30% etanol @ 13ml/phút ~ 5mg/lần nạp để tạo ra: Pic thứ nhất thời gian lưu: 1,63 phút, 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-

6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit; pic thứ hai thời gian lưu: 4,13 phút, 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-etoxy-5-metyl-phenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit.

Ví dụ 315. 4-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-{1-[(2S)-2-hyđroxyp-ropyl]azetiđin-3-yl}-3-metoxy-6-metylbenzonitril



Bước 1: 4-Axetyl-5-hyđroxy-2-metylbenzonitril

1-(4-bromo-2-hyđroxy-5-metylphenyl)etanon (8,5g, 37mmol, theo danh mục sản phẩm của Alfa Aesar, mục số H29125) được kết hợp với kẽm xyanua (8,7g, 74mmol) trong *N,N*-đimetylform-amit (75ml) đã được khử khí bằng nitơ và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (1,0g, 1,1mmol) và (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (1,5g, 2,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí bằng nitơ và làm tăng nhiệt độ đến 120°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 18 giờ, phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước (2X), nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu hổ phách sẫm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-5-hyđroxy-2-metylbenzonitril ở dạng rắn (6,3g, 98%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 176,1; theo thử nghiệm: 176,2.

Bước 2: 4-Axetyl-3-hyđroxy-2-iođo-6-metylbenzonitril

4-axetyl-5-hyđroxy-2-metylbenzonitril (6,7g, 38mmol) được hòa tan trong axit axetic (80ml) và *N*-Iođosucxinimit (10. g, 46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong bể dầu và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 4 giờ, phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội và cô trong chân không để tạo ra dầu màu tối. Dầu được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, natri bicacbonat (3x, cho đến khi nó vẫn còn kiềm tính nhẹ), nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl

axetat để tạo ra 4-axetyl-3-hyđroxy-2-iođo-6-metylbenzonitril ở dạng rắn màu vàng nhạt (7,2g, 62%). Tính theo LCMS cho $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 301,9; theo thử nghiệm: 301,9.

Bước 3: 4-Axetyl-2-iođo-3-metoxy-6-metylbenzonitril

4-axetyl-3-hyđroxy-2-iođo-6-metylbenzonitril (5,0g, 17mmol) được hòa tan trong *N,N*-đimetylformamit (50ml) và kali cacbonat (4,6g, 33mmol) và metyl iođua (2,1ml, 33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 60°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 2 giờ, phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và lọc để loại bỏ các chất rắn còn sót lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3X), nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng rắn màu sẫm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-3-metoxy-2-iođo-6-metylbenzonitril ở dạng tinh thể rắn màu vàng nhạt (5,0g, 96%). Tính theo LCMS cho $C_{11}H_{11}INO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 315,9; theo thử nghiệm: 316,0.

Bước 4: tert-butyl 3-(3-axetyl-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat

Kẽm (1,70g, 26,0mmol) và xelit (oven được sấy khô, 500mg) được nghiền cùng nhau trong bình cho đến khi các chất rắn trở nên đồng nhất, bình này được làm tăng nhiệt độ bằng súng sấy trong điều kiện chân không sâu trong thời gian 5 phút và sau đó được nạp lại nitơ. Các chất rắn được tạo huyền phù trong *N,N*-đimetylaxetamit (4,2ml) và 1,2-đibromoetan (0,13ml, 1,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 70°C trong thời gian 30 phút và sau đó được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. clorotrimetylsilan (0,16ml, 1,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt và tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-iođoazetiđin-1-carboxylat (2,70g, 9,52mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (4,35ml) sau đó được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Chất phản ứng kẽm-iođo được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và đưa vào xiranh và lọc qua bộ lọc PTFE (có lắp kim) trực tiếp vào huyền phù chứa tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (0,111g, 0,121mmol) và tri-(2-furyl)phosphin (0,056g, 0,24mmol) và 4-axetyl-2-iođo-3-metoxy-6-metylbenzonitril (2,0g, 6,3mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (19,6ml) đã được khử khí trước bằng cách sục N_2. Hỗn hợp phản ứng này lại được loại khí bằng nitơ và làm tăng nhiệt độ đến 70°C. Sau khi làm nóng trong thời gian 30 phút, phản ứng hoàn thành theo phân tích LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải hexan; etyl axetat građien để tạo ra *tert*-butyl 3-(3-axetyl-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat ở dạng dầu trong (1,8g, 82%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 289,1; theo thử nghiệm: 289,1.

Bước 5: tert-butyl 3-[2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-3-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat

tert-butyl 3-(3-axetyl-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl)azetiđin-1-carboxylat (2,2g,

6,4mmol) được hòa tan trong metanol (20ml) và làm nguội trong bể làm lạnh bằng nước đá. Natri tetrahyđroborat (0,26g, 7,0mmol) được bổ sung vào thành từng phần và phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Phản ứng hoàn thành sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra *tert*-butyl 3-[2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-3-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat thô ở dạng bọt màu vàng (2,1g, 99%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 291,1; theo thử nghiệm: 291,1.

Bước 6: tert-butyl 3-[3-(1-cloroetyl)-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat

tert-butyl 3-[2-xyano-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-3-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (2,1g, 6,4mmol) được đưa vào metylen clorua (50,0ml) và *N,N*-đimetylformamit (0,59ml), được làm nguội trong bể nước đá và thionyl clorua (0,56ml, 7,7mmol) được bổ sung từ từ vào. Phản ứng hoàn thành tho phương pháp LC/MS sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ và hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra *tert*-butyl 3-[3-(1-cloroetyl)-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat thô ở dạng dầu (2,2g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; theo thử nghiệm: 309,1.

Bước 7: tert-butyl 3-{3-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat

tert-butyl 3-[3-(1-cloroetyl)-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl]azetiđin-1-carboxylat (2,3g, 6,3mmol) được hòa tan trong *N,N*-đimetylformamit (68ml) với xezi cacbonat (4,1g, 13mmol) và 3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (1,4g, 9,4mmol) và làm tăng nhiệt độ trong bể dầu đến 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ và được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được đưa vào etyl axetat, lọc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel građien rửa giải (hexan: 10% etanol etyl axetat) để tạo ra *tert*-butyl 3-{3-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat ở dạng bán rắn (1,5g, 50%). Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; theo thử nghiệm: 478,2. Các chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng lỏng cao áp bằng cách sử dụng: cột Phenomenex LUX Cellulose, 21,1 x 250mm, 5 micron, 15% etanol trong hexan, 18ml/phút ~ 5mg/lần nạp để tạo ra: Pic thứ nhất thời gian lưu: 2,1 phút, *tert*-butyl 3-{3-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat; Pic thứ hai thời gian lưu: 3,9 phút, *tert*-butyl 3-{3-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat.

Bước 8: 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-metoxy-6-

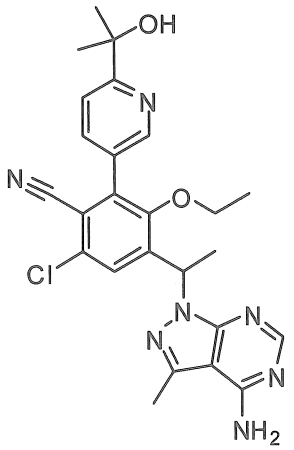
metylbenzonitril bis(trifloaxetat)

tert-butyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl}azetiđin-1-carboxylat (0,35g, 0,73mmol) (Bước 7, pic 1) được hòa tan trong metylen clorua (3,0ml) và axit trifloaxetic (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng hoàn thành theo phương pháp LC/MS sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-metoxy-6-metylbenzonitril (bis(trifloaxetat) ở dạng dầu nhớt màu hổ phách (0,50g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 378,2; theo thử nghiệm: 378,2.

Bước 9: 4-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-{1-[(2S)-2-hyđroxypropyl]-azetiđin-3-yl}-3-metoxy-6-metylbenzonitril

4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-metoxy-6-metylbenzonitril bis(trifloaxetat) (0,074g, 0,10mmol) được hòa tan trong etanol (3,0ml) và DIPEA (0,071ml, 0,41mmol) và (*S*)-(-)-metyloxiran (0,0071g, 0,12mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong ống nghiệm đã bịt kín đến 90°C và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi làm nóng trong thời gian 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng građien nước: axetonitril đệm đến độ pH 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,018g, 40%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 436,2; theo thử nghiệm: 436,3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,22 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,09 – 3,83 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ví dụ 316. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[6-(1-hyđroxy-1-metyletyl)pyriđin-3-yl]benzonitril



Bước 1. 5-bromo-N-metoxy-N-metylpyriđin-2-carboxamit

N,O-đimetylhyđroxylamin hyđroclorua (500mg, 5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (1400mg, 3,7mmol), *N,N*-điiso-propyletylamin (1000µl, 7mmol) và axit 5-brompyriđin-2-carboxylic (500mg, 2mmol, theo danh mục sản phẩm của Frontier Scientific, mục số # B1704) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng hoàn thành theo phân tích LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế trên theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng građien hexan: EtOAc (0% đến 30%) để tạo ra dầu trong 5-bromo-*N*-metoxy-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit (0,50g, 60%). Tính theo LCMS cho $C_8H_{10}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 244,9, 246,9; theo thử nghiệm: 244,9, 246,9.

Bước 2. 1-(5-brompyriđin-2-yl)etanon

Dung dịch metylmagie clorua 3,0M trong THF (0,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 5-bromo-*N*-metoxy-*N*-metylpyriđin-2-carboxamit (200mg, 0,8mmol) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl 1N và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$, cô để tạo ra sản phẩm thô 1-(5-brompyriđin-2-yl)etanon (0,15g, 90%). Tính theo LCMS cho C_7H_7BrNO $(M+H)^+$: m/z = 199,9, 201,9; theo thử nghiệm: 199,9, 201,9.

Bước 3. 2-(5-brompyriđin-2-yl)propan-2-ol

Metylmagie clorua 3,0M trong THF (0,3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 1-(5-brompyriđin-2-yl)etanon (100mg, 0,5mmol) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl 1N và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$, cô để tạo ra 2-(5-brompyriđin-2-yl)propan-2-ol thô (0,1g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_8H_{11}BrNO$ $(M+H)^+$: m/z = 215,9, 217,9; theo thử nghiệm: 215,8, 217,8.

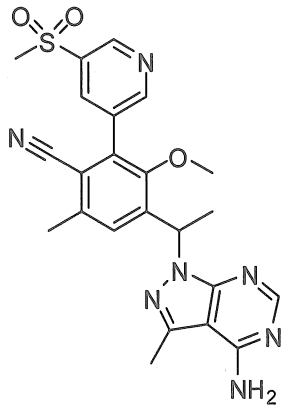
Bước 4. Axit [6-(1-hyđroxy-1-metyletyl)pyriđin-3-yl] boronic

Hỗn hợp gồm 2-(5-brompyriđin-2-yl)propan-2-ol (70mg, 0,3mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octame-tyl-[2,2']bi[[1,3,2]đioxaborolanyl] (90. mg, 0,36mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclo-paladi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (10mg, 0,01mmol), và kali axetat (100mg, 1mmol) trong 1,4-đioxan (5ml) được đun nóng ở 120°C qua đêm. Phản ứng hoàn thành tho phương pháp LC/MS, cô trong chân không để tạo ra axit [6-(1-hyđroxy-1-metyletyl)pyriđin-3-yl]boronic thô. Tính theo LCMS cho $C_8H_{13}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 182,1; theo thử nghiệm: 182,1.

Bước 5. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[6-(1-hyđroxy-1-metyletyl)pyriđin-3-yl]benzonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

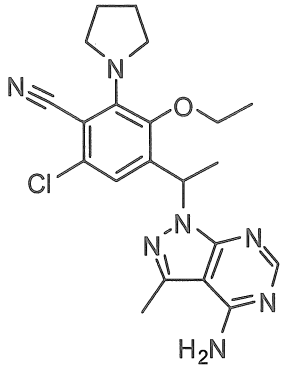
Natri cacbonat (10mg, 0,09mmol) trong nước (0,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-bromo-6-clo-3-etoxybenzonitril (20mg, 0,04mmol, chất trung gian triệt quang từ Ví dụ 43, Bước 5) và axit [6-(1-hyđroxy-1-metyletyl)pyriđ-in-3-yl]boronic (12mg, 0,069mmol, Ví dụ 306, Bước 4) trong axetonitril (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng N_2 và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclo-metan (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng N_2 và làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước; axetonitril đệm bằng TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng vô định hình. Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 492,1; theo thử nghiệm: 492,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 1H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 317. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-metoxy-6-metyl-2-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]benzonitril



4-axetyl-2-iođo-3-metoxy-6-metylbenzonitril được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự quy trình theo Ví dụ 314, nhưng sử dụng metyl iođua thay cho etyl iođua ở bước 3, và hợp chất nêu ở đề mục này 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-metoxy-6-metyl-2-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]benzonitril được điều chế bằng cách sử dụng 3-(metylsulfon-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin thay cho axit {6-[(đimetylamino)carbonyl]-pyriđin-3-yl}boronic (chất trung gian triệt quang thu được theo bước 4). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{24}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 478,1; theo thử nghiệm: 478,2. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,56 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 318. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril



Bước 1. 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril

4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril được điều chế theo phương pháp tương tự các phương pháp đã được nêu trong Ví dụ 43, Bước 1 và Bước 2, nhưng bằng cách sử dụng *N*-iođosucxinimit. Tính theo LCMS cho $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 349,9; theo thử nghiệm: 350,0

Bước 2. 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril

4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril (0,20g, 0,57mmol) được kết hợp với pyroliđin (0,052ml, 0,63mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (2,0ml) với xezi cacbonat (0,19g, 0,57mmol) và làm tăng nhiệt độ đến 120°C trong ống nghiệm đã được bịt kín. Sau khi làm nóng trong thời gian 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được để nguội, được đưa vào etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng građien hexan:etyl axetat để tạo ra 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril ở dạng dầu (0,045g, 27%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{18}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 293,1; theo thử nghiệm 293,1.

Bước 3. 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril

4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril (0,045g, 0,15mmol) được hòa tan trong metanol (3ml) và làm nguội trong bể nước đá. Natri tetrahyđroborat (0,0058g, 0,15mmol) được bổ sung vào và phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được đưa vào etyl axetat và rửa bằng nước, natri bicacbonat, nước muối và làm khô trên magie sulfat để tạo ra 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril thô ở dạng dầu trong (0,045g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 295,1; theo thử nghiệm 295,1.

Bước 4. 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril

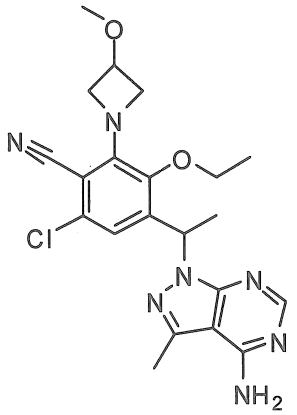
6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril (0,045g, 0,15mmol) được đưa vào metylen clorua (3,0ml) và *N,N*-đimetylformamit (0,002ml, 0,03mmol) và làm nguội trong bể

nước đá. Thionyl clorua (0,017ml, 0,23mmol) được bổ sung vào và phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ phản ứng đã hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đưa vào etyl axetat, rửa bằng natri bicacbonat, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril thô ở dạng dầu màu vàng (0,048g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 313,1; theo thử nghiệm 313,1.

Bước 5. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril

6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-pyroliđin-1-ylbenzonitril (0,048g, 0,15mmol, ở dạng hỗn hợp triệt quang) được kết hợp với 3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (0,034g, 0,23mmol) và xezi cacbonat (0,10g, 0,31mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3,0ml) và làm tăng nhiệt độ trong bể dầu đến 85°C. Phản ứng hoàn thành sau khi làm nóng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế không cần xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước: axetonitril, đệm đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,012g, 18%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 426,1; theo thử nghiệm 426,1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,71 (dp, *J* = 15,7, 8,1, 7,2 Hz, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,00 – 1,76 (m, 4H), 1,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 319. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril



Bước 1. 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril

(9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (40mg, 0,07mmol) và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (60mg, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril (50mg, 0,1mmol, Ví dụ 318, Bước 1), 3-metoxyazetiđin hyđroclorua (21mg, 0,17mmol, theo danh mục sản phẩm của Chem-Impex, mục số # 20140) và xezi cacbonat (70. mg, 0,21mmol) trong 1,4-đioxan (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng N_2. Hỗn hợp phản ứng

này được đun nóng ở 80°C trong thời gian 2 giờ và được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng građien (hexan: EtOAc 0% đến 70%) để tạo ra 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril ở dạng dầu trong (0,030g, 70%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; theo thử nghiệm: 309,1.

Bước 2. 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril

4-Axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril (30mg, 0,1mmol được hòa tan trong metanol (5ml) được làm lạnh đến 0°C và natri tetrahyđroborat (5,5mg, 0,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril thô (0,030g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 311,1; theo thử nghiệm: 311,1.

Bước 3. 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril

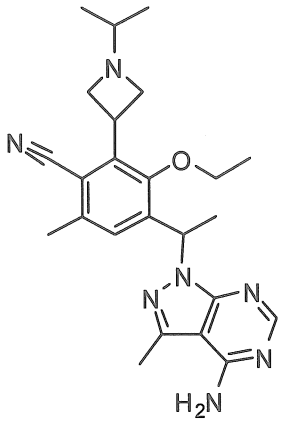
6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril (30mg, 0,1mmol) (hỗn hợp triệt quang) được hòa tan trong metylen clorua (5ml) và *N,N*-đimetylformamit (100µl, 1mmol). Thionyl clorua (18µl, 0,24mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril thô (0,030g, 100%). Tính theo LCMS cho $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 329,1; theo thử nghiệm: 329,1.

Bước 4. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril

Xezi cacbonat (50mg, 0,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin (16mg, 0,10mmol) và 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)benzonitril (30mg, 0,09mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3ml, 40mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng građien nước: axetonitril, đệm đến độ pH 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,007g, 20%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; theo thử nghiệm: 442,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,18 (d, J = 7,1 Hz,

1H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 3,81 – 3,62 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 320. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-2-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-6-metylbenzonitril



Bước 1: 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-etoxy-6-metylbenzonitril bis(trifloaxetat)

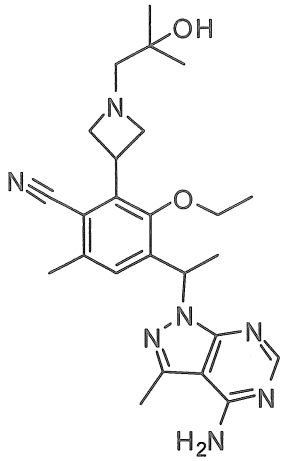
Chất trung gian 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-etoxy-6-metylbenzonitril bis(trifloaxetat) được điều chế theo các phương pháp nêu trong Ví dụ 315 nhưng bằng cách sử dụng etyl iođua ở bước 3, thay cho metyl iođua. Tính theo LCMS cho $C_{21}H_{26}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 392,2; theo thử nghiệm: 392,2.

Bước 2. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-2-(1-isopropylazetiđin-3-yl)-6-metylbenzonitril

Axeton (0,1ml, 2mmol) và natri xyanobohyđrua (17mg, 0,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-etoxy-6-metylbenzonitril (70mg, 0,2mmol) trong metanol (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và phản ứng hoàn thành theo phân tích LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng građien nước: axetonitril, đệm đến độ pH 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,030g, 40%). Sản phẩm được tách ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo LCMS cho $C_{24}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2; theo thử nghiệm: 434,3. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,37 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,17 – 3,98 (m, 4H), 3,90 – 3,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 1,84 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (dd, J = 6,2, 1,4 Hz, 6H).

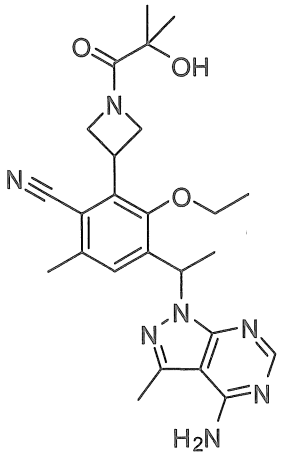
Ví dụ 321. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-

2-metylpropyl)azetiđin-3-yl]-6-metylbenzonitril



4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-etoxy-6-metylbenzonitril (0,055g, 0,14mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 320, Bước 1) được kết hợp với tetrahyđrofuran (22ml), DIPEA (0,049ml, 0,28mmol) và oxiran, 2,2-đimetyl- (0,018ml, 0,21mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 95°C và để khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng građien nước: axetonitril đệm đến độ pH 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,035g, 50%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{34}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 464,3; theo thử nghiệm: 464,3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,81 – 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (bs, 2H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H).

Ví dụ 322. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropanoyl)azetiđin-3-yl]-6-metylbenzonitril



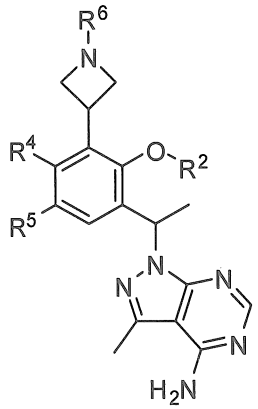
4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-azetiđin-3-yl-3-etoxy-6-metylbenzonitril (0,075g, 0,10mmol, chất trung gian không đối xứng từ Ví dụ 320, Bước 1) được hòa tan

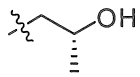
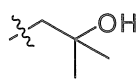
trong *N,N*-đimetylformamit (3,0ml) và DIPEA (0,089ml, 0,51mmol) và axit propanoic, 2-hyđroxy-2-metyl- (0,013g, 0,12mmol) và *N,N,N′,N′*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,058g, 0,15mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và phản ứng hoàn thành theo phân tích LC/MS. Sản phẩm được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước: axetonitril đệm đến độ pH 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,025g, 51%). Sản phẩm được tách ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 478,2; theo thử nghiệm: 478,2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,24 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,90 – 4,75 (m, 1H), 4,73 – 4,58 (m, 1H), 4,39 (p, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,05 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Các hợp chất tổng hợp được

Các quy trình thử nghiệm đối với hợp chất theo các Ví dụ 326 đến 344 được tóm tắt trong bảng 7 và bảng 8.

Bảng 7

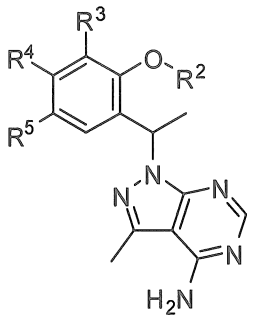


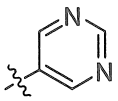
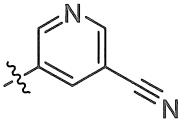
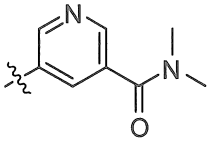
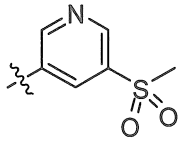
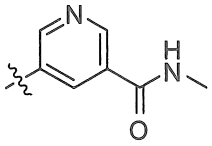
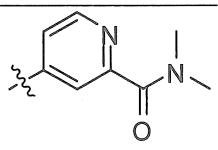
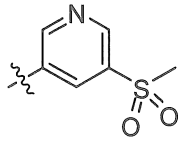
Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^6	Muối	Quy trình[1]
326	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-2-{1-[(2S)-2-hyđroxypropyl]-azetiđin-3-yl}-6-metylbenzonitril[3]	Et	CN	CH_3			321
327	4-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-2-[1-(2-hyđroxyetyl)azetiđin-3-yl]-6-metylbenzonitril[3]	Et	CN	CH_3			320
328	4-[-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-2-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)azetiđin-3-yl]-3-metoxy-6-metylbenzonitril[3]	CH_3	CN	CH_3			315

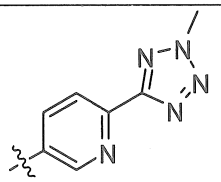
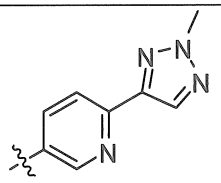
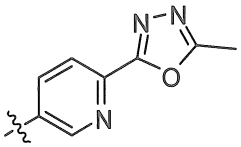
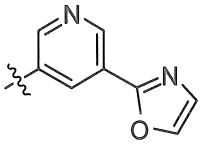
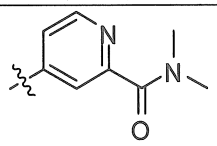
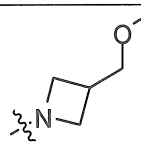
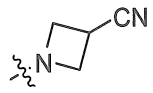
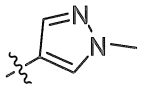
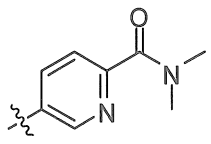
[1]Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;
[2]Hợp chất tách được ở dạng hỗn hợp triệt quang;

[3]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất.

Bảng 8



Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình[1]
329	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-pyrimiđin-5-ylbenzonitril[2]	Et	CN	Cl		TFA	43
330	5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-nicotinonitril[3]	Et	CN	Cl		TFA	43
331	5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-N,N-đimetylnicotinamit[3]	Et	CN	Cl			43
332	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-metoxy-2-[5-(metylsulfonyl)pyriđin-3-yl]benzonitril[3]	Me	CN	Cl			313
333	5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-N-metylpyriđin-2-carboxamit[2]	Et	CN	Cl			43
334	4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit[3]	Et	CN	Cl			43
335	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-6-metyl-2-[5-(metylsulfonyl)-pyriđin-3-yl]benzonitril[3]	Et	CN	CH_3			314

Ví dụ số	Tên	R^2	R^4	R^5	R^3	Muối	Quy trình[1]
336	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyriđin-3-yl]benzonitril[2]	Et	CN	Cl			43
337	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[6-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)pyriđin-3-yl]benzonitril[2]	Et	CN	Cl			43
338	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[6-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)pyriđin-3-yl]benzonitril[2]	Et	CN	Cl			43
339	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[5-(1,3-oxazol-2-yl)pyriđin-3-yl]benzonitril[2]	Et	CN	Cl			43
340	4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-etoxy-5-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit[3]	E t	CN	CH_3			314
341	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-[3-(metoxymetyl)azetiđin-1-yl]benzonitril[2]	Et	CN	Cl			321
342	1-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl}azetiđin-3-carbonitril[2]	Et	CN	Cl			319
343	4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-3-etoxy-6-metyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril[2]	Et	CN	CH_3			314
344	5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-xyano-2-metoxy-5-metylphenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit[3]	Me	CN	CH_3			317

[1]Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;
[2]Hợp chất tách được ở dạng hỗn hợp triệt quang;
[3]Hợp chất tách được ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất.

Dữ liệu phân tích

Dữ liệu ^{1}H NMR (quang phổ kế Varian Inova 500, quang phổ kế Mercury400, hoặc quang phổ kế Varian (hoặc Mercury) 300) và dữ liệu phổ khối LCMS (MS) đối với các hợp chất theo các ví

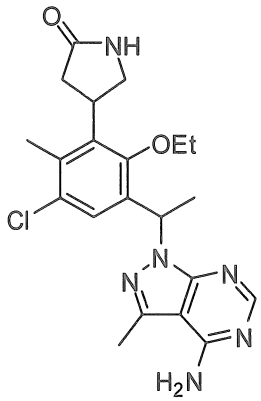
dụ 326 đến 344 được thể hiện trong Bảng 9

Bảng 9

Ví dụ số	MS $[M+H]^+$	Dung môi	MHz	Phổ ^1H NMR
329	435,1	DMSO-*d*6	500	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,33 (s, 1H), 9,04 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,56 (td, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (dq, *J* = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
330	459,1	DMSO-*d*6	500	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,38 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
331	505,2	DMSO-*d*6	300	^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 8,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
332	498,1	DMSO-*d*6	500	^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
333	491,1	CD_3OD	300	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,47 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,64 – 3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
334	505,2	CD_3OD	300	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,47 (m, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,69 – 3,42 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
335	492,2	DMSO-*d*6	300	^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 9,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
336	516,1	DMSO-*d*6	300	^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 8,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,35 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,64 – 3,47 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
337	515,2	DMSO-*d*6	400	^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 8,78 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 2H), 8,04 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,44 (ddd, *J* = 57,4, 9,1, 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
338	516,2	CD_3OD	300	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,49 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,72 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,94

				(d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
339	501,2	DMSO-d_6	400	^{1}H NMR (400 MHz, dmso) δ 9,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,36 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,80 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
340	485,2	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,46 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,63 – 3,39 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
341	456,2	DMSO-d_6	500	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,18 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,82 – 3,62 (m, 2H), 3,51 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
342	437,1	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,30 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,46 (ddd, J = 8,3, 6,0, 1,9 Hz, 2H), 3,94 – 3,56 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
326	450,3	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8,09 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,21 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 (bs, 1H), 4,02 (m, J = 20,9 Hz, 3H), 3,81 – 3,47 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 (s, 5H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
343	417,3	CD_3OD	300	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,39 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 – 3,41 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
327	436,2	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 – 3,81 (m, 3H), 3,69 (dt, J = 15,5, 7,8 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 – 2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
344	471,2	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,32 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
328	450,2	DMSO-d_6	300	^{1}H NMR (300 MHz, dmso) δ 8,08 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,21 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H).

Ví dụ 310 và Ví dụ 311. Các chất đồng phân không đối quang của 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}pyroliđin-2-on



Bước 1. *1-(5-Clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanol*

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 212, bước 4 (hỗn hợp triệt quang), bằng cách sử dụng 1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanon thay cho *tert*-butyl 3-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)azetiđin-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 94% ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 96:4 (thời gian lưu (RT) = 3,56 phút và 4,28 phút; cột ChiralPak AD-H do Chiral Technologies cung cấp, 20 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 5% etanol trong hexan ở 1ml/phút). LCMS đối với $C_{11}H_{13}ClIO$ $(M-(OH))^+$: m/z = 323,0; theo thử nghiệm: 322,9.

Bước 2. *1-[1-(5-Clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-amin*

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 212, bước 5, bằng cách sử dụng 1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanol (hỗn hợp theo tỷ lệ 96:4 thu được theo bước 1) thay cho *tert*-butyl 3-[3-clo-2-xyano-6-etoxy-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]azetiđin-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 32% ở dạng một chất đồng phân đối ảnh (pic 1 mong muốn, thời gian lưu = 3,39 phút; cột ChiralPak IA, 20 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 3% etanol trong hexan ở 18ml/phút). LCMS đối với $C_{17}H_{20}ClIN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 472,0; theo thử nghiệm: 472,0.

Bước 3. *Metyl (2E)-3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}acrylat*

Huyền phù chứa 1-[1-(5-clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etyl]-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (pic 1 một chất đồng phân duy nhất thu được theo bước 2) (0,61g, 1,3mmol) trong axetonitril (7,4ml) trong ống nghiệm đã bịt kín được loại khí bằng nitơ và xử lý bằng triphenylphosphin (0,048g, 0,18mmol), metyl acrylat (0,41ml, 4,5mmol), và paladi axetat (0,029g, 0,13mmol), tiếp theo là trietylamin (0,54ml, 3,9mmol) và đun nóng ở 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và các chất rắn được rửa bằng axetonitril. Dịch lọc được cô đến cặn. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat (chứa 3% metanol) trong hexan (0% đến 100%) để tạo ra sản

phẩm mong muốn (0,40g, 72%). LCMS đối với $C_{21}H_{25}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 430,2; theo thử nghiệm: 430,2.

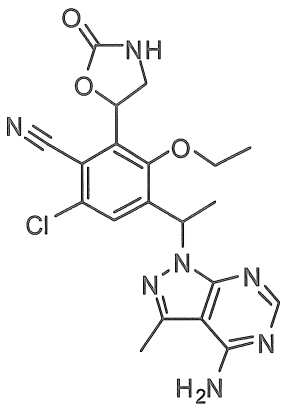
Bước 4. *Các chất đồng phân không đối quang của metyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-4-nitrobutanoat*

Dung dịch chứa metyl (2*E*)-3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)-etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}acrylat (0,40g, 0,93mmol) trong nitrometan (6,3ml) được xử lý bằng 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (0,14ml, 0,93mmol) và khuấy ở 90°C trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril trong nước với 0,1% axit trifloaxetic, với lưu tốc 60ml/phút). Các phân đoạn LCMS được cô để loại bỏ axetonitril, được xử lý bằng natri bicacbonat rắn, và chiết vào etyl axetat. Etyl axetat được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,22g, 48%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. LCMS đối với $C_{22}H_{28}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 491,2; theo thử nghiệm: 491,2.

Bước 5. *Các chất đồng phân không đối quang của 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}pyroliđin-2-on*

Dung dịch chứa metyl 3-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-metylphenyl}-4-nitrobutanoat (0,089g, 0,18mmol) trong metanol (1,3ml) được xử lý bằng niken clorua hexahyđrat (0,087g, 0,36mmol) và khuấy trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, xử lý bằng natri tetrahyđroborat (0,073g, 1,9mmol) thành bốn phần, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 1,5 giờ, làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10ml) và điclometan (25ml), và lọc qua xelit. Xelit này được rửa bằng điclometan và dịch lọc được chuyển sang phễu chiết. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đến cặn. Cặn thô được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra chất đồng phân mong muốn ở pic 1 không đối quang (16mg, 21%) và chất đồng phân ở pic 2 không đối quang (19mg, 24%). Pic 1 (hợp chất 310): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,21 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (dd, J = 17,5, 8,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; theo thử nghiệm: 429,2. Pic 2 (hợp chất 311): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,20 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 1H), 3,90 – 3,68 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (dd, J = 17,3, 8,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 429,2; theo thử nghiệm: 429,2.

Ví dụ 323. 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril



Bước 1. *4-Axetyl-6-clo-3-etoxy-2-vinylbenzonitril*

Hỗn hợp gồm 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-iođobenzonitril (1,3g, 3,6mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (740µl, 4,3mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (100mg, 0,20mmol) và kali cacbonat (1,5g, 11mmol) trong 1,4-đioxan (20ml) và nước (10ml) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 20%) tạo ra hợp chất mong muốn, 780mg, 87%. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 250,1; theo thử nghiệm: 250,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,78 (s, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 5,83 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 1,22 (m, 3 H).

Bước 2. *tert-butyl [2-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat*

Dung dịch chứa 0,2M osmi tetraoxit trong nước (0,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(4-clobenzoyl)oxy]carbamat (xem: Lawrence Harris, *J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372). (0,91g, 3,3mmol) trong axetonitril (10ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. 4-Axetyl-6-clo-3-etoxy-2-vinylbenzonitril (0,56g, 2,2mmol) ở dạng dung dịch trong axetonitril (10ml) được bổ sung vào dung dịch carbamat, tiếp theo là bổ sung nước (2ml) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch chứa 10M đikali đisulfit trong nước (12ml) và khuấy trong thời gian 5 phút. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối và làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 100%) tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang, 610mg, 72%. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{24}ClN_2O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 383,1; theo thử nghiệm: 383,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,62 (s, 1 H), 7,03 (br s, 1 H), 5,68 (br s, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 1,30 (m, 12 H).

Bước 3. *4-Axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril*

tert-butyl [2-(3-axetyl-5-clo-6-xyano-2-etoxyphenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat (290mg, 0,76mmol) (hỗn hợp triệt quang thu được theo bước 2) được xử lý bằng dung dịch chứa 4,0M hyđroclorua trong 1,4-đioxan (6,1ml) trong thời gian 15 phút và hỗn hợp này được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (2,3ml) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,66ml, 3,8mmol). *N,N*-carbonylđiimiđazol (250mg, 1,5mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 100%) tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang, 110mg, 47%. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; theo thử nghiệm: 309,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,00 (br s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 5,99 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,23 (m, 3 H).

Bước 4. *6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril*

Natri tetrahyđroborat (19mg, 0,50mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril (100mg, 0,34mmol) (triệt quang hỗn hợp thu được theo bước 3) trong metanol (1,6ml, 38mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và làm bay hơi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang, 58mg, 55%. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 311,1; theo thử nghiệm: 311,1.

Bước 5. *6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril*

Thionyl clorua (40. µl, 0,56mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril (58mg, 0,19mmol) (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 4), *N,N*-đimetylformamit (36µl) trong metylen clorua (1ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang, 55mg, 91%. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 329,0; theo thử nghiệm: 329,1.

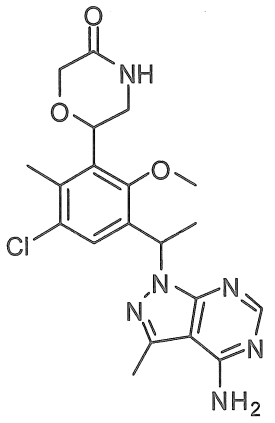
Bước 6. *4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril*

Xezi cacbonat (0,11g, 0,34mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (30mg, 0,20mmol) (hỗn hợp gồm bốn chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 5) trong *N,N*-đimetylformamit (0,91ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. 6-clo-4-(1-

cloroetyl)-3-etoxy-2-(2-oxo-1,3-oxazoliđin-5-yl)benzonitril (56mg, 0,17mmol) trong *N,N*-đimetyl-formamit (1,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C trong thời gian 1 giờ. Bước tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) tạo ra các hợp chất mong muốn là Pic 1 (hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang) Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; theo thử nghiệm: 442,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,17 (s, 1 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 6,25 (m, 1 H), 5,92 (m, 1 H), 3,90 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H); Pic 2 (hỗn hợp triệt quang gồm 2 chất đồng phân không đối quang):
Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; theo thử nghiệm: 442,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 1 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

Tinh chế không đối xứng ở pic 2 (hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang) trên cột Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron ở 18ml/phút bằng cách sử dụng 20% etanol trong hexan tạo ra Pic 3 và Pic 4. Pic 3, thời gian lưu = 12,22 phút (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất): tính theo LCMS cho $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; theo thử nghiệm: 442,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 1 H), 7,98 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H). Pic 4, thời gian lưu = 16,25 phút (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất). Tính theo LCMS cho $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 442,1; theo thử nghiệm: 442,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 1 H), 7,98 (br s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 3,85 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 1,75 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

Ví dụ 324. 6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}morpholin-3-on



Bước 1. *1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-vinylphenyl)etanon*

Hỗn hợp gồm 1-(3-bromo-5-clo-2-metoxy-4-metylphenyl)etanon (2,6g, 9,5mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (1,9ml, 11mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclo-

paladi(II), phức với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (400mg, 0,5mmol) và kali cacbonat (4,0g, 29mmol) trong 1,4-đioxan (60ml), và nước (30ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat. tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 20%) tạo ra hợp chất mong muốn, 2,0g, 94%. Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 225,1; theo thử nghiệm: 225,1.

Bước 2. *tert-butyl [2-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat*

Dung dịch chứa 0,2M osmi tetraoxit trong nước (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(4-clobenzoyl)oxy]carbamat (2,0g, 7,2mmol) (xem: Lawrence Harris, *J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372) trong axetonitril (22ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. 1-(5-clo-2-metoxy-4-metyl-3-vinylphenyl)etanon (1,1g, 4,8mmol) ở dạng dung dịch trong axetonitril (22ml) được bổ sung vào dung dịch carbamat, tiếp theo là bổ sung nước (5ml) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch bão hòa chứa 10M đikali đisulfit trong nước (25ml) và khuấy trong thời gian 5 phút. Nước được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 100%) tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang, 1,2g, 69%. Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 380,1; theo thử nghiệm: 380,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,48 (s, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 5,50 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,32 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H).

Bước tinh chế không đối xứng trên cột ChiralPak AD-H, 20 x 250mm (do Chiral Technologies cung cấp), cỡ hạt 5 micron, với lưu tốc 18ml/phút bằng cách sử dụng 8% etanol trong hexan tạo ra Pic 1 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 9,86 phút) và Pic 2 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 11,47 phút).

Bước 3. *N-[2-(3-Axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-2-hyđroxyetyl]-2-cloaxetamit*

tert-butyl [2-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat (170mg, 0,47mmol) (Pic 1 thu được theo bước 2) được xử lý bằng dung dịch chứa 4,0M hyđroclorua trong 1,4-đioxan (12ml) trong thời gian 15 phút. Các dung môi được làm bay hơi, metylen clorua (6ml) và trietylamin (200µl, 1,4mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Cloaxetyl clorua (45µl, 0,56mmol) được bổ sung từ từ và khuấy trong thời gian 10 phút ở 0°C. Các dung môi được làm bay hơi đến khô. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để tạo ra cặn thô ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 356,1; theo thử nghiệm: 356,1.

Bước 4. *6-(3-Axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)morpholin-3-on*

Hỗn hợp gồm natri hyđrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng; 39mg, 1,0mmol) được bổ sung vào vào dung dịch chứa *N*-[2-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-2-hyđroxyetyl]-2-clo-axetamit (170mg, 0,50mmol) (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất thu được theo bước 3) trong tetrahyđrofuran (4ml) được làm lạnh ở 0°C, và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô để tạo ra cặn thô ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất, 61mg, 41%. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{17}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 298,1; theo thử nghiệm: 298,1.

Bước 5. *6-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]morpholin-3-on*

Natri tetrahyđroborat (6,8mg, 0,18mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 6-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)morpholin-3-on (27mg, 0,090mmol) (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất thu được theo bước 4) trong metanol (2ml) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang, 20mg, 76%. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M-OH)^+$: m/z = 282,1; theo thử nghiệm: 282,1.

Bước 6. *6-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]morpholin-3-on*

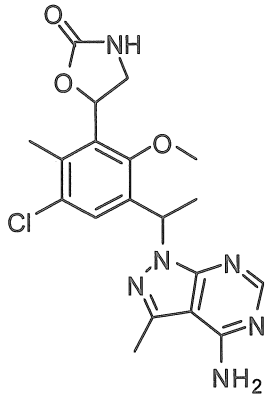
Hỗn hợp gồm thionyl clorua (15µl, 0,21mmol) và *N,N*-đimetylformamit (10,0µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa 6-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]morpholin-3-on (19,0mg, 0,0634mmol) (hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 5) trong metylen clorua (1,0ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang, 19mg, 94%. Tính theo LCMS cho $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M-Cl)^+$: m/z = 282,1; theo thử nghiệm: 282,1.

Bước 7. *6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}morpholin-3-on*

Hỗn hợp gồm 6-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]morpholin-3-on (19,0mg, 0,0597mmol) (hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 6) 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (11mg, 0,072mmol), xezi cacbonat (29mg, 0,090mmol) và kali iođua (0,99mg, 0,006mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,19ml) được đun nóng ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete, rửa bằng nước, cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH 10) bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra 2,5mg, 10% Pic 1 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu 10,15 phút): tính theo LCMS

cho $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; theo thử nghiệm: 431,1, và 2,7mg, 10% Pic 2 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất, thời gian lưu 10,76 phút): tính theo LCMS cho $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2; theo thử nghiệm: 431,1.

Ví dụ 325. 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on



Bước 1. *5-(3-Axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-1,3-oxazoliđin-2-on*

N,N-điisopropyletylamin (0,35ml, 2,0mmol) và *N,N*-carbonylđiimiđazol (130mg, 0,80mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [2-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-2-hyđroxy-etyl]carbamat (140mg, 0,40mmol) (Pic 1, chất đồng phân đối ảnh đơn thu được theo bước 2, Ví dụ 324) trong tetrahyđrofuran (2,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu ở 70°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô. Bước tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng (0% đến 50%) etyl axetat trong hexan tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng một chất đồng phân đối ảnh duy nhất, 78mg, 69%. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{15}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 284,1; theo thử nghiệm: 284,1.

Bước 2. *5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on*

Natri tetrahyđroborat (5,5mg, 0,14mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(3-axetyl-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-1,3-oxazoliđin-2-on (21mg, 0,072mmol) (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất thu được theo bước 1) trong metanol (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế trên LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH 10 để tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang, 17mg, 83%. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{15}ClNO_3$ $(M-OH)^+$: m/z = 268,1; theo thử nghiệm: 268,1.

Bước 3. *5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on*

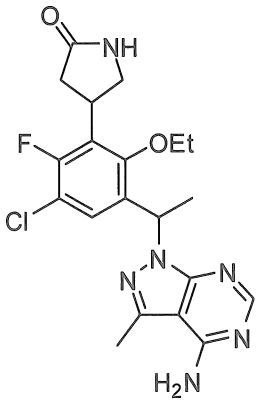
Hỗn hợp gồm xyanogen clorua (16mg, 0,084mmol) và *N,N*-đimetylformamit (15µl) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Dung dịch chứa 5-[3-clo-5-(1-hyđroxyetyl)-6-

metoxy-2-metylphenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on (16mg, 0,056mmol) (hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 2) trong metylen clorua (0,3ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thionyl clorua (12µl, 0,17mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang, 17mg, 100%. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 304,0; theo thử nghiệm: 304,1.

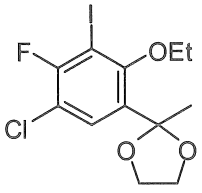
Bước 4. *5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on*

Hỗn hợp gồm 5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on (17mg, 0,056mmol) (hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 3) 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (10mg, 0,067mmol), xezi cacbonat (27mg, 0,084mmol) và kali iođua (0,93mg, 0,0056mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (0,18ml) được đun nóng ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete, rửa bằng nước, cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) để tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang gồm hai chất đồng phân không đối quang, 2,2mg, 9%; tính theo LCMS cho $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 417,1; theo thử nghiệm: 417,1.

Các ví dụ 345 đến 348. Các chất đồng phân không đối quang của 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}pyroliđin-2-on

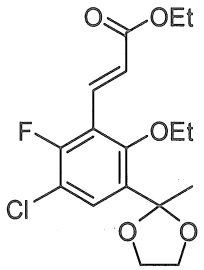


Bước 1. 1-(5-Clo-2-etoxy-3-iođo-4-metylphenyl)etanol



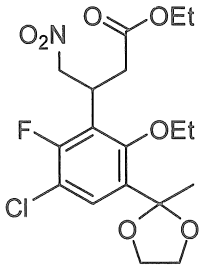
Dung dịch chứa 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)etanon (20,0g, 58,4mmol; Ví dụ 212, bước 1) và 1,2-etanđiol (6,5ml, 120mmol) trong toluen (190ml) được xử lý bằng monohyđrat của axit *p*-toluensulfonic (1,1g, 5,8mmol). Bình này được lắp ống chữ U Dean-Stark mà có rây, và hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và bổ sung vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (250ml) đã được làm nguội bằng nước đá và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc, và cô thành dầu thô màu vàng cam. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22g, 99%). LCMS đối với $C_{12}H_{14}ClFIO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 387,0; theo thử nghiệm: 386,9.

Bước 2. *Etyl (2E)-3-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)phenyl]acrylat*



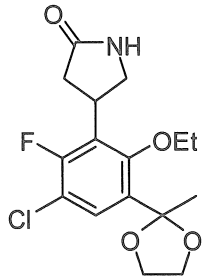
Hỗn hợp gồm 2-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)-2-metyl-1,3-đioxolan (22g, 58mmol) (từ Bước 1), etyl (2*E*)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)acrylat (16ml, 70mmol), và kali cacbonat (24g, 170mmol) trong 1,4-đioxan (230ml) và nước (110ml) được loại khí bằng nitơ trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng [1,1'-bis (điphenylphosphino\)feroxen]đi-clopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (2,4g, 2,9mmol), đã được khử khí bằng nitơ trong thời gian 10 phút nữa, và đun nóng ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng etyl axetat (300ml). Dịch lọc được rót vào nước (400ml). Lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat bổ sung (300ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thành chất rắn thô màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (20g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 16,5, 0,9 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{17}H_{21}ClFO_5$ $(M+H)^+$: m/z = 359,1; theo thử nghiệm: 359,1.

Bước 3. *Etyl 3-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)phenyl]-4-nitrobutanoat*



Dung dịch chứa etyl (2*E*)-3-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl\)phenyl]acrylat (10g, 28mmol) (từ Bước 2) trong nitrometan (100ml) được xử lý bằng 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (4,6ml, 31mmol) và khuấy ở 60°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (400ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 300ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thành dầu thô màu vàng cam. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 30%) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh (10,4g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,82 (ddd, *J* = 12,5, 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,5, 7,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 6H), 3,89 – 3,75 (m, 2H), 2,85 (ddd, *J* = 16,0, 8,6, 1,4 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 16,1, 6,2 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{18}H_{24}ClFNO_7$ $(M+H)^+$: m/z = 420,1; theo thử nghiệm: 420,1.

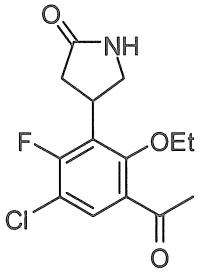
Bước 4. *Các chất đồng phân đối ảnh 4-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)phenyl]-pyroliđin-2-on*



Huyền phù chứa etyl 3-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)phenyl]-4-nitro-butanoat (1,0g, 2,4mmol) (từ Bước 3) trong etanol (16ml) được nâng nhiệt độ lên để hòa tan chất rắn. Dung dịch này được làm nguội trở lại đến nhiệt độ môi trường, khử khí bằng nitơ, và xử lý bằng huyền phù đặc chứa niken Raney 2800 trong nước (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng nitơ và được hyđro hóa bằng quả bóng của hyđro trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và cô để tạo ra chất trung gian amino este (0,93g, 100%). Chất trung gian amino este được hòa tan trong toluen (12ml) và đun nóng ở 110°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường, tại thời điểm đó chất rắn kết tủa ra khỏi dung dịch. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C, được khuấy trong thời gian 30 phút, lọc, rửa bằng toluen lạnh, và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh (0,61g, 75%). LCMS đối với $C_{16}H_{20}ClFNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 344,1; theo thử nghiệm: 344,1. Hỗn hợp gồm các

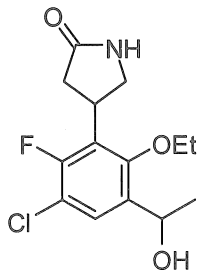
chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra từng chất đồng phân đối ảnh là pic 1 và pic 2 (thời gian lưu (RT) lần lượt = 5,39 phút và 7,01 phút; cột Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 20% etanol trong hexan ở 18ml/phút).

Bước 5. *Các chất đồng phân đối ảnh của 4-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on*



Từng chất đồng phân đối ảnh thu được theo bước 4 đã tách được xử lý riêng thành hợp chất cuối cùng. Dung dịch chứa 4-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(2-metyl-1,3-đioxolan-2-yl)phenyl]pyroliđin-2-on (1,7g, 5,0mmol) (từ Bước 4) trong metanol (17ml) được xử lý bằng dung dịch nước hyđroclorrua 6,0M (11ml, 69mmol) nhỏ giọt và khuấy 20°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm nguội bằng nước đá natri bicacbonat bão hòa (75ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra các sản phẩm mong muốn [từ pic 1 (1,5g, 99%); từ pic 2 (1,5g, 99%)] mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Từ pic 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 3,83 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (dd, J = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{14}H_{16}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 300,1; theo thử nghiệm: 300,0. Từ pic 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (ddd, J = 16,9, 8,4, 1,6 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{14}H_{16}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 300,1; theo thử nghiệm: 300,1.

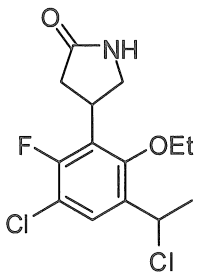
Bước 6. *Các chất đồng phân không đối quang của 4-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]-pyroliđin-2-on*



Từng chất trong số các chất đồng phân đối ảnh thu được theo bước 5 được xử lý riêng thành các thành phẩm. Dung dịch chứa 4-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on (0,402g,

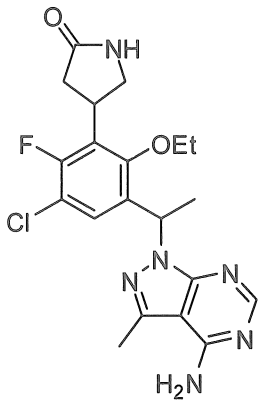
1,34mmol) (từ Bước 5) trong metanol khan (6,7ml) trong khí quyển nitơ ở 0°C được xử lý bằng natri tetrahyđroborat (0,10g, 2,7mmol) và khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước ở 0°C và rót vào nước (50ml)/etyl axetat (100ml) trong khi khuấy. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ môi trường và lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat (50ml) bổ sung. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra bọt trắng. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng axetonitril (chứa 7% metanol) trong điclometan (0% đến 100%) để tạo ra các sản phẩm mong muốn ở dạng các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang [từ pic 1 (0,40g, 99%); từ pic 2 (0,40g, 99%)]. Từ pic 1: LCMS đối với $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; theo thử nghiệm: 302,0. Từ pic 2: LCMS đối với $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; theo thử nghiệm: 302,1.

Bước 7. *Các chất đồng phân không đối quang của 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]pyroliđin-2-on*



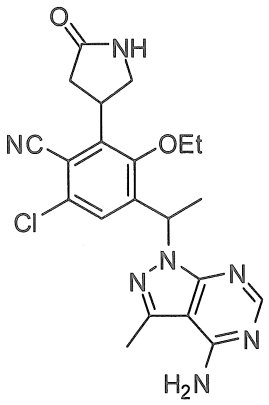
Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 6 được xử lý riêng từng chất thành thành phẩm. Dung dịch chứa 4-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]pyroliđin-2-on (0,41g, 1,4mmol) (từ Bước 6) trong metylen clorua (12ml) được xử lý bằng *N,N*-đimetylformamit (0,011ml, 0,14mmol), tiếp theo là thionyl clorua (0,21ml, 2,9mmol) nhỏ giọt và khuấy ở 20°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm nguội bằng nước đá natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra các sản phẩm mong muốn [từ pic 1 (0,38g, 87%); từ pic 2 (0,39g, 89%)] cùng với 17% đến 18% styren mà được tạo thành từ bước loại bỏ clorua. Các hỗn hợp này được sử dụng không cần tinh chế thêm. Từ pic 1: LCMS đối với $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 320,1; theo thử nghiệm: 320,0. Từ pic 2: LCMS đối với $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 320,1; theo thử nghiệm: 320,0.

Bước 8. *Các chất đồng phân không đối quang của 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}pyroliđin-2-on*

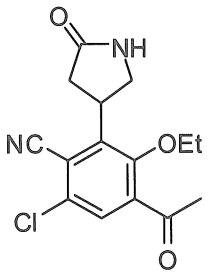


Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 7 được xử lý riêng từng chất thành thành phẩm. Hỗn hợp gồm 4-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]pyroliđin-2-on (0,36g, 1,1mmol) (từ Bước 7), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,19g, 1,3mmol), xezi cacbonat (0,54g, 1,7mmol) và kali iođua (18mg, 0,11mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (7,4ml) được đun nóng ở 100°C trong thời gian 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (30ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml) để tạo ra hỗn hợp gồm chất đồng phân không đối quang ((S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on; (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl-)pyroliđin-2-on; (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on; và (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on). Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra các sản phẩm mong muốn [từ pic 1 tách được pic A (hợp chất 345) (0,13g, 54%) và pic B (hợp chất 346) (0,11g, 46%); từ pic 2 tách được pic A (hợp chất 347) (0,15g, 63%) và pic B (hợp chất 348) (0,14g, 55%)]. Hợp chất có công thức 346: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 1,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; theo thử nghiệm: 433,1. Hợp chất có công thức 347: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 18,1, 8,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2; theo thử nghiệm: 433,1.

Các Ví dụ 349 đến 352. Các chất đồng phân không đối quang của 4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril

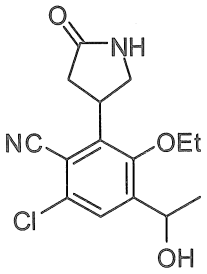


Bước 1. *Các chất đồng phân đối ảnh của 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril*



Hỗn hợp triệt quang gồm 4-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)pyroliđin-2-on (0,20g, 0,67mmol) (từ Ví dụ 345, Bước 5) và natri xyanua (0,057g, 1,2mmol) trong đimetyl sulfoxit (1,5ml) được khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (35ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra cặn thô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng ete (chứa 10% metanol) trong hexan (0% đến 100%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,15g, 71%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh. LCMS đối với $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 307,1; theo thử nghiệm: 307,0. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra từng chất đồng phân đối ảnh là pic 1 và pic 2 (thời gian lưu (RT) = 5,00 phút và 10,4 phút; cột Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 60% etanol trong hexan ở 18ml/phút).

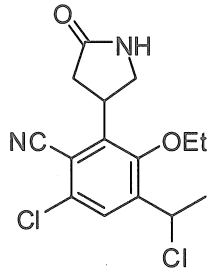
Bước 2. *Các chất đồng phân không đối quang của 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril*



Từng chất đồng phân đối ảnh thu được theo bước 1 được xử lý riêng thành các thành phẩm. Dung dịch chứa 4-axetyl-6-clo-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril (từ pic 1: 0,83g, 2,7mmol;

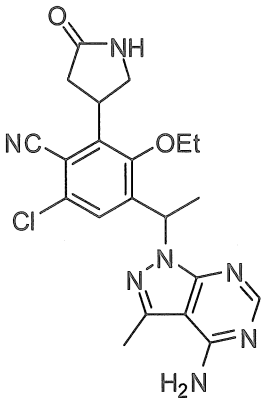
từ pic 2: 0,86g, 2,8mmol) trong metanol khan (14ml) trong khí quyển nitơ ở 0°C được xử lý bằng natri tetrahyđroborat (0,20g, 5,4mmol) và khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước ở 0°C và rót vào nước (50ml)/etyl axetat (100ml) trong khi khuấy. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ môi trường và lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat bổ sung (50ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra các sản phẩm mong muốn ở dạng các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang [từ pic 1 (0,83g, 99%); từ pic 2 (0,87g, 99%)]. Từ pic 1: LCMS đối với $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; theo thử nghiệm: 309,1. Từ pic 2: LCMS đối với $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,1; theo thử nghiệm: 309,1.

Bước 3. *Các chất đồng phân không đối quang của 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril*



Từng chất trong hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 2 được xử lý riêng lẻ thành thành phẩm. Dung dịch chứa 6-clo-3-etoxy-4-(1-hyđroxyetyl)-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril (từ pic 1: 0,83g, 2,7mmol; từ pic 2: 0,87g, 2,8mmol) trong metylen clorua (23ml) được xử lý bằng *N,N*-đimetylformamit (0,021ml, 0,27mmol), tiếp theo là thionyl clorua (0,490ml, 6,72mmol) nhỏ giọt và khuấy ở 20°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm nguội bằng nước đá natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra các sản phẩm mong muốn ở dạng các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang [từ pic 1 (0,85g, 97%); từ pic 2 (0,90g, 98%)]. Các hỗn hợp này được sử dụng không cần tinh chế thêm. Từ pic 1: LCMS đối với $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 327,1; theo thử nghiệm: 327,1. Từ pic 2: LCMS đối với $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 327,1; theo thử nghiệm: 327,1.

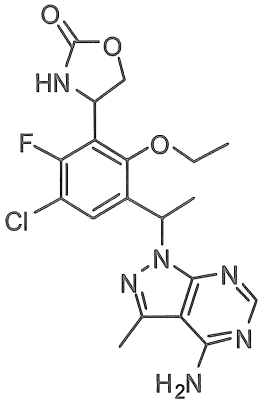
Bước 4. *Các chất đồng phân không đối quang của 4-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-6-clo-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril*



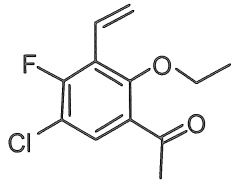
Từng chất trong hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang thu được theo bước 3 được xử lý riêng. Hỗn hợp gồm 6-clo-4-(1-cloroetyl)-3-etoxy-2-(5-oxopyroliđin-3-yl)benzonitril (từ pic 1: 0,85g, 2,6mmol; từ pic 2: 0,89g, 2,7mmol), 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (0,46g, 3,1mmol), xezi cacbonat (1,3g, 3,9mmol) và kali iođua (43mg, 0,26mmol) trong *N,N*-đimetyl-formamit (17ml, 220mmol) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (100ml)/etyl axetat (100ml) và lọc qua xelit để loại bỏ các chất rắn màu đen. Lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra bọt trắng. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh bằng cách sử dụng metanol trong điclometan (0% đến 20%) để tạo ra các sản phẩm mong muốn ở dạng các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang [từ pic 1 (0,49g, 43%); từ pic 2 (0,53g, 44%)]. Phân tích các chất đồng phân không đối quang từ pic 1 theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) không đối xứng phân tích cho thấy hỗn hợp gồm bốn pic thay vì hai pic mong muốn do epime hóa. Phân tích các chất đồng phân không đối quang từ pic 2 cũng cho thấy bốn pic. Cả hai nhóm hỗn hợp được kết hợp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng để tạo ra bốn pic riêng biệt (thời gian lưu (RT) = 6,41 phút, 8,13 phút, 9,93 phút, 14,4 phút; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng 60% etanol trong hexan ở 18ml/phút). Sau đó, các hợp chất của pic 1 (hợp chất 351), pic 2 (hợp chất 349), pic 3 (hợp chất 352), và pic 4 (hợp chất 350) được thử trong các thử nghiệm theo Ví dụ A3 và B2. Hợp chất có công thức 349: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,26 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,65 – 3,59 (m, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2; theo thử nghiệm: 440,2. Hợp chất có công thức 352: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,26 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 2H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS đối với $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 440,2; theo thử nghiệm: 440,2.

Ví dụ 353 và Ví dụ 354. Các chất đồng phân không đối quang 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-*1H*-

pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on

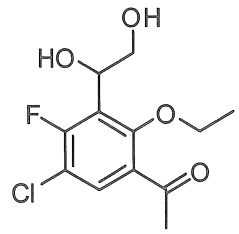


Bước 1: *1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-vinylphenyl)etanon*



Hỗn hợp gồm 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-iođophenyl)etanon (13,3g, 38,8mmol) (từ Ví dụ 139, Bước 1), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (7,9ml, 46mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (1,0g, 1,0mmol) và kali cacbonat (16g, 120mmol) trong 1,4-đioxan (200ml) và nước (100ml) được đun nóng ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 30%) tạo ra hợp chất mong muốn, 7,0g, 74%. Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{13}ClFO_2$ $(M+H)^+$: m/z = 243,0; theo thử nghiệm: 243,1.

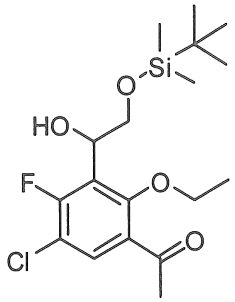
Bước 2: *1-[5-clo-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-2-etoxy-4-florophenyl]etanon*



AD-hỗn hợp-alpha (5,8g, 7,3mmol) (do Aldrich cung cấp, mục số #392758) được khuấy trong rượu tert-butylic (21ml) với nước (21ml) trong thời gian 15 phút. 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-vinylphenyl)etanon (1,0g, 4,1mmol) (từ Bước 1) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy trong thời gian 16 giờ. Natri sulfit (6,2g, 49mmol) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (từ 0% đến 80%) tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang, 900mg, 80%.

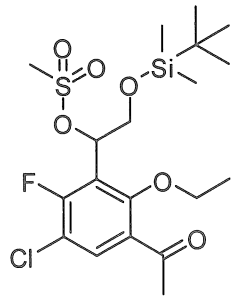
Chiral tinh chế trên Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250mm (do Chiral Technologies cung cấp), cỡ hạt 5 micron, với lưu tốc 18ml/phút bằng cách sử dụng 20% etanol trong hexan tạo ra pic 1 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 7,88 phút) và pic 2 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 11 phút); chất đồng phân đối ảnh mong muốn là pic 2. Tính theo LCMS cho $C_{12}H_{13}ClFO_3$ $(M\text{-}OH)^+$: m/z = 259,1; theo thử nghiệm: 259,1.

Bước 3: *1-[3-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-hyđroxyetyl)-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl]etanon*



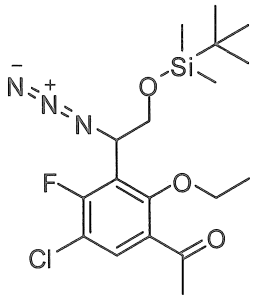
1-[5-clo-3-(1,2-đihyđroxyetyl)-2-etoxy-4-florophenyl]etanon (700mg, 2mmol) (từ Bước 2, pic 2) được khuấy trong 1,2-đicloetan (6ml) với *N,N*-điisopropyletylamin (4,0ml, 23mmol) và dung dịch chứa 1,0M *tert*-butylđimetylsilyl clorua trong 1,2-đicloetan (7,6ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 3 giờ và làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Làm bay hơi và tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 50%) tạo ra hợp chất mong muốn 800mg, 80%. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 413,1; theo thử nghiệm: 413,1.

Bước 4: *1-(3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl metansulfonat*



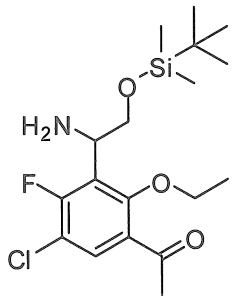
1-[3-(2-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-hyđroxyetyl)-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl]etanon (700mg, 2,0mmol) (từ Bước 3) được khuấy trong 1,2-đicloetan (15ml) với trietylamin (2,0ml, 14mmol) và metansulfonic anhyđrit (670mg, 3,8mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước muối và chiết bằng điclometan. Các chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất mong muốn 830mg, 100%. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$ $(M\text{-}OMs)^+$: m/z = 373,1; theo thử nghiệm: 373,1.

Bước 5: *1-[3-(1-aziđo-2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl]etanon*



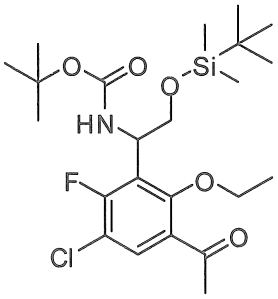
1-(3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl metansulfonat (0,83g, 1,77mmol) (từ Bước 4) được khuấy trong đimetyl sulfoxit (10ml) và natri azit (0,12g, 1,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 50°C trong thời gian 1 giờ và làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót vào nước muối và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất mong muốn 736mg, 100%. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 438,1; theo thử nghiệm: 438,1.

Bước 6: *1-[3-(1-amino-2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl]etanon*



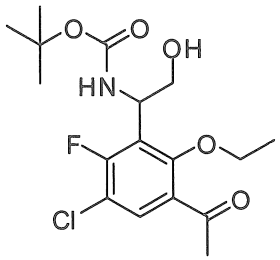
1-[3-(1-aziđo-2-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl]etanon (750mg, 1,8mmol) (từ Bước 5) được khuấy trong tetrahyđrofuran (10ml) với nước (0,33ml) và triphenylphosphin được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 60°C trong thời gian 2 giờ và làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Nước muối được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất mong muốn 700mg, 100%. Tính theo LCMS cho $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 390,2; theo thử nghiệm: 390,2.

Bước 7: *tert-butyl (1-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-carbamat*



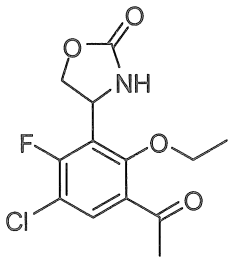
1-[3-(1-amino-2-{[*tert*-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-5-clo-2-etoxy-4-florophenyl]etanon (700mg, 2,0mmol) (từ Bước 6) được khuấy trong tetrahyđrofuran (30ml) với đi-*tert*-butylđicacbonat (780mg, 3,6mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,94ml, 5,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Nước muối được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Việc tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 30%) tạo ra hợp chất mong muốn 550mg, 60%. Tính theo LCMS cho $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z = 512,2; theo thử nghiệm: 512,2.

Bước 8: *tert-butyl [1-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat*



Tert-butyl (1-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)carbamat (500mg, 1,0mmol) (từ Bước 7) được khuấy trong tetrahyđrofuran (10ml) và dung dịch chứa 1,0M *tetra*-n-butylamoni florua trong tetrahyđrofuran (1,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và làm bay hơi. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 50%) tạo ra hợp chất mong muốn 238mg, 60%. Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 398,1; theo thử nghiệm: 398,1.

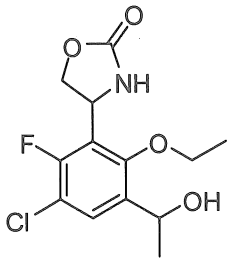
Bước 9: *4-(3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-1,3-oxazoliđin-2-on*



tert-butyl [1-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat (234mg,

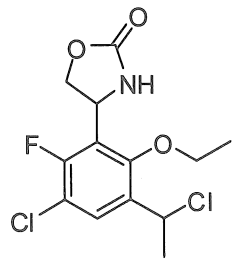
0,62mmol) (từ Bước 8) được hòa tan trong 1,2-đicloetan (12ml) và dung dịch chứa 2,0M phosgen trong toluen (0,93ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm bay hơi và tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 85%) tạo ra hợp chất mong muốn, 175mg, 93%. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{14}ClFNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1; theo thử nghiệm: 302,1.

Bước 10: *4-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on*



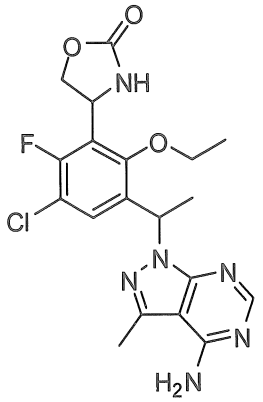
4-(3-Axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-1,3-oxazoliđin-2-on (175mg, 0,58mmol) được khuấy trong metanol (10ml) ở 0°C và natri tetrahyđroborat (33mg, 0,87mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và làm bay hơi. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ khoảng 1:1, 175mg, 99%. Tính theo LCMS cho $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 326,1; theo thử nghiệm: 326,1.

Bước 11: *4-[3-clo-5-(cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on*



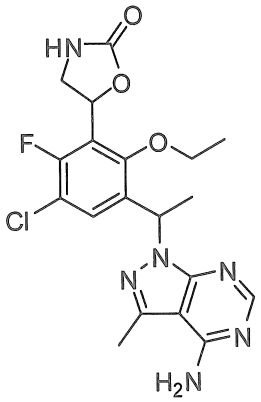
4-[3-clo-6-etoxy-2-flo-5-(1-hyđroxyetyl)phenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on (150mg, 0,49mmol) (từ Bước 10) được khuấy trong điclometan (4ml) với *N,N*-đimetylformamit (96µl) và thionyl clorua (110µl, 1,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để tạo ra hợp chất mong muốn, 159mg, 100%.

Bước 12: *4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-floro-phenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on*

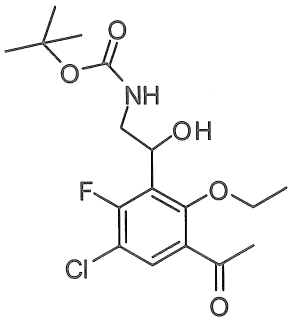


4-[3-clo-5-(cloroetyl)-6-etoxy-2-florophenyl]-1,3-oxazoliđin-2-on (160mg, 0,50mmol) (từ Bước 11) được khuấy trong *N,N*-đimetylformamit (21ml) với xezi cacbonat (324mg, 0,99mmol) và 3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-4-amin (89mg, 0,60mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 1,5 giờ và làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) bằng cách áp dụng RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) tách hai chất đồng phân không đối quang (pic 1 [hợp chất 353] thời gian lưu = 4,9 phút và pic 2 [hợp chất 354] thời gian lưu = 5,6 phút); tạo ra hợp chất có công thức 354 ở dạng một chất đồng phân đối ảnh mong muốn duy nhất, 28mg, 13%. Pic 2: Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; theo thử nghiệm: 435,1. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 6,31 (m, 1 H), 5,39 (m, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 1,80 (m, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

Các Ví dụ 355 đến 358. Các chất đồng phân không đối quang của 5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on

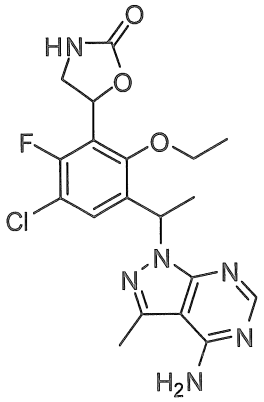


Bước 1: *tert-butyl [2-(3-axetyl-5-clo-2-etoxy-6-florophenyl)-2-hyđroxyetyl]carbamat*



Dung dịch chứa 0,2M osmi tetraoxit trong nước (10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl [(4-clobenzoyl)oxy]carbamat (Lawrence Harris, *J. Org.Chem*, 2011, 76, 358-372). (19g, 70 mmol) trong axetonitril (210ml) và khuấy trong thời gian 10 phút. 1-(5-clo-2-etoxy-4-flo-3-vinylphenyl)etanon (11,2g, 46mmol) (từ Ví dụ 353, Bước 1) ở dạng dung dịch trong axetonitril (210ml) được bổ sung vào dung dịch carbamat, tiếp theo bổ sung nước (50ml) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước đikali đisulfit bão hòa 10M (240ml) và khuấy trong thời gian 5 phút. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối và làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Bước tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat trong hexan (0% đến 100%) tạo ra hợp chất mong muốn hỗn hợp triệt quang, 16,6g, 95%. Tính theo LCMS cho $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 398,1; theo thử nghiệm: 398,0.

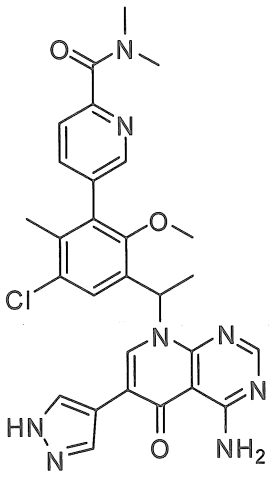
Bước 2: *5-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl]-5-clo-2-etoxy-6-floro-phenyl}-1,3-oxazoliđin-2-on*



Chất đồng phân mong muốn đối ảnh đơn (pic 3) được điều chế bằng cách áp dụng quy trình như Ví dụ 353 (các bước 8 đến 12), chỉ khác chất trung gian thu được theo bước 1 trong ví dụ này là chất triệt quang và do đó bước tách cuối cùng bốn chất đồng phân không đối quang được thực hiện ở bước 12. Tinh chế không đối xứng trên Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21 x 250mm (do Chiral Technologies cung cấp), cỡ hạt 5 micron, với lưu tốc 18ml/phút bằng cách sử dụng 30% etanol trong hexan tạo ra pic 1: hợp chất có công thức 355 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 12,7 phút), pic 2: hợp chất có công thức 356 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu =

14,2 phút), pic 3: hợp chất có công thức 357 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 20,3 phút), và pic 4: hợp chất có công thức 358 (một chất đồng phân đối ảnh duy nhất) (thời gian lưu = 28,9 phút); chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính mạnh nhất là pic 3. Tính theo LCMS cho $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 435,1; theo thử nghiệm: 435,1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,15 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,26 (bs, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,84 (t, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 1,75 (d, 3 H), 1,40 (m, 3 H).

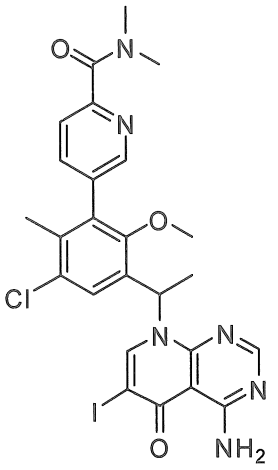
Ví dụ 359. 5-(3-{1-[4-amino-5-oxo-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-*N*,*N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Bước 1. 4-amino-6-iođopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8H)-on

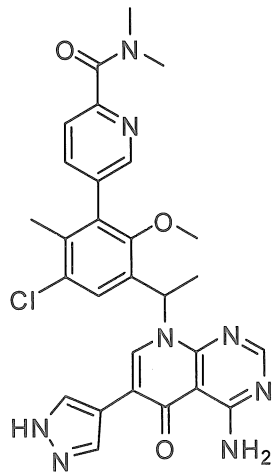
N-iođosucxinimit (0,80g, 3,6mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 4-aminopyriđo[2,3-d]-pyrimiđin-5(8H)-on (do VWR cung cấp, 0,48g, 3,0mmol) trong DMF (8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và rửa bằng etyl axetat để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng (0,81g, 95%). Tính theo LCMS cho $C_7H_6IN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 289,0; theo thử nghiệm: 289,0.

Bước 2. 5-{3-[1-(4-amino-6-iođo-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metyl-phenyl}-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



5-[3-clo-5-(1-cloroetyl)-6-metoxy-2-metylphenyl]-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (325mg, 0,885mmol) (từ Ví dụ 25 bước 1) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-amino-6-iođopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-5(8*H*)-on (255mg, 0,885mmol), xezi cacbonat (0,43g, 1,3mmol) và kali iođua (14,7mg, 0,0885mmol) trong DMF (9,4ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 140°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra hợp chất mong muốn (221mg, 40%). Tính theo LCMS cho $C_{25}H_{25}ClIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 619,1; theo thử nghiệm: 619,0.

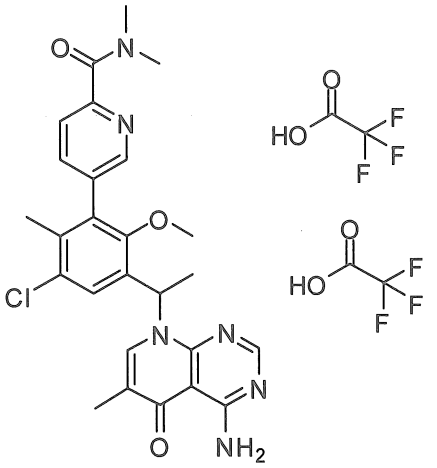
Bước 3. 5-(3-{1-[4-amino-5-oxo-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5H)-yl]etyl}-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl)-N,N-đimetylpyriđin-2-carboxamit



Hỗn hợp gồm 5-{3-[1-(4-amino-6-iođo-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (10,3mg, 0,0166mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (3,5mg, 0,018mmol), natri cacbonat (3,5mg, 0,033mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (1,6mg, 0,0020mmol) trong axetonitril (0,1ml)/nước (0,03ml) được loại khí bằng N_2 và được khuấy ở 90°C trong thời gian 2,0 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp RP-

HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,1% amoni hyđroxit, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,7mg, 30%). Tính theo LCMS cho $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 559,2; theo thử nghiệm: 559,2.

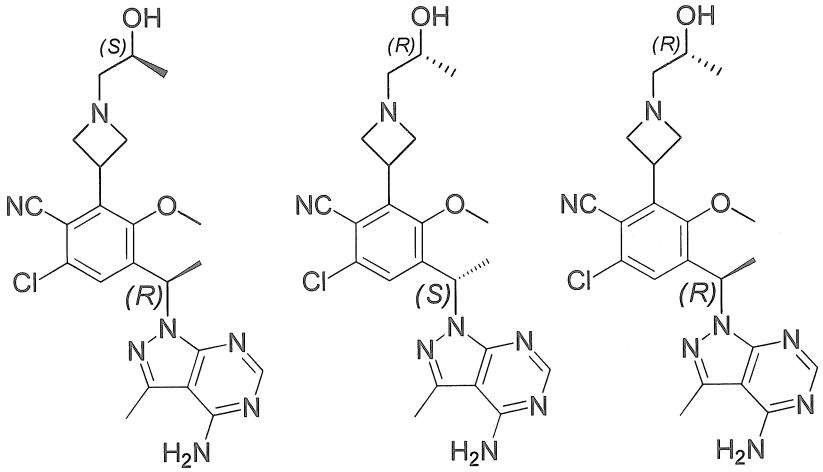
Ví dụ 360. 5-{3-[1-(4-amino-6-metyl-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit bis(trifloaxetat)



5-{3-[1-(4-amino-6-iođo-5-oxopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-8(5*H*)-yl)etyl]-5-clo-2-metoxy-6-metylphenyl}-*N,N*-đimetylpyriđin-2-carboxamit (24,0mg, 0,0388mmol), kali triflo(metyl)borat (9,4mg, 0,078mmol), paladi axetat (2,1mg, 0,0094mmol), đixyclohexyl(2',6'-điisopropoxybiphenyl-2-yl)-phosphin (8,7mg, 0,019mmol) và xezi cacbonat (38mg, 0,12mmol) trong toluen (0,5ml) và nước (0,06ml) được nạp vào bình vi sóng. Bình phản ứng này được tháo rỗng trong điều kiện chân không cao và nạp đầy lại bằng N_2. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol, lọc và tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% axit trifloaxetic, với lưu tốc 30ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối kép của TFA (3,0mg, 15%). Tính theo LCMS cho $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2; theo thử nghiệm: 507,0.

Các Ví dụ 361 đến 363. Các chất đồng phân không đối quang 4-(1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-(2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril

Trên cơ sở hóa học lập thể của Ví dụ 269, hóa học lập thể của từng chất đồng phân không đối quang được tin là 4-((*R*)-1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((*S*)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril (Ví dụ 361), 4-((*S*)-1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((*R*)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril (Ví dụ 362), và 4-((*R*)-1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-6-clo-2-(1-((*R*)-2-hyđroxypropyl)azetiđin-3-yl)-3-metoxybenzonitril (Ví dụ 363) (các cấu trúc được thể hiện dưới đây)



Quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 361:

Metanol (72ml) được bổ sung vào (*R*)-4-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-2-(azetiđin-3-yl)-6-clo-3-metoxybenzonitril (6,00g, 14,3mmol). (*S*)-(-)-metyloxiran (2,01ml, 28,6mmol) được bổ sung vào huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Thêm (*S*)-(-)-metyloxiran (0,50ml, 7,2mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy thêm trong thời gian một giờ nữa. Nước (280ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch vẩn đục được khuấy. Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (300ml x 4). Lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (50ml) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silic đioxit được rửa giải bằng MeOH (chứa khoảng 0,5% amoni hyđroxit) trong metylen clorua. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom và làm bay hơi đến khô. Cặn này được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Mẫu của hợp chất nêu ở đề mục này được phân tích theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR) phổ và phép đo phổ khối và tạo ra dữ liệu dưới đây. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38 – 2,19 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ppm. LCMS đối với $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2.

Quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 362:

Metanol (3,7ml) được bổ sung vào (*S*)-4-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-2-(azetiđin-3-yl)-6-clo-3-metoxybenzonitril (293,0mg, 0,73mmol). (*R*)-(+)-metyloxiran 103µl, 1,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào huyền phù thu được và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ. Thêm (*R*)-(+)-metyloxiran (51,3µl, 0,73mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy trong thời gian 2,5 giờ nữa. Nước (14ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch vẩn đục được khuấy. Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (4 x 16ml). Lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (50ml) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silic đioxit, rửa giải bằng MeOH (chứa khoảng 0,5% amoni

hyđroxit) trong metylen clorua. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom và làm bay hơi đến khô. Cặn này được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Mẫu của hợp chất nêu ở đề mục này được phân tích theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR) phổ và phép đo phổ khối và tạo ra dữ liệu dưới đây. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ppm. LCMS đối với $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 456,2; theo thử nghiệm: 456,2.

Quy trình tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 363:

Metanol (72ml) được bổ sung vào (*R*)-4-(1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimiđin-1-yl)etyl)-2-(azetiđin-3-yl)-6-clo-3-metoxybenzonitril (6,0g, 14,3mmol). (*R*)-(+)-metyloxiran (2,01ml, 28,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào huyền phù thu được và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Nước (280ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và dung dịch vẩn đục được khuấy. Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (300ml x 4). Lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối (50ml) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silic đioxit, rửa giải bằng MeOH (chứa khoảng 0,5% amoni hyđroxit) trong metylen clorua. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom và làm bay hơi đến khô. Cặn này được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Mẫu của hợp chất nêu ở đề mục này được phân tích theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR) phổ và phép đo phổ khối và tạo ra dữ liệu dưới đây. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 6,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,61 – 3,53 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ppm.

Ba phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) được phát triển để tách các chất đồng phân lập thể từ hợp chất theo Ví dụ 269. Phương pháp A được phát triển để tách chất đồng phân không đối quang theo Ví dụ 361 ra khỏi hợp chất theo Ví dụ 269. Thời gian lưu của hợp chất theo Ví dụ 361 từ Ví dụ 269 lần lượt là 15,7 phút và 11,5 phút. Các điều kiện sắc ký được bộc lộ trong Bảng B1.

Bảng B1

Cột	Phenomenex Cellulose 3 (250mm, 4,6mm, 5 micron)
Pha động	89,9% hexan/ 10% etanol/ 0,1% đietylamin (đã trộn trước)
Lưu tốc	1ml/phút
Thời gian chạy	30 phút
Dò bước sóng	247nm
Định lượng	Tỷ lệ diện tích pic

Phương pháp B được phát triển để tách chất đồng phân không đối quang Ví dụ 362 ra khỏi hợp chất theo Ví dụ 269. Thời gian lưu của Ví dụ 362 từ Ví dụ 269 lần lượt là 26,4 phút và 21,7 phút. Các điều kiện sắc ký được bộc lộ trong Bảng B2.

Bảng B2

Cột	Phenomenex Cellulose 4 (250mm, 4,6mm, 5 micron)
Pha động	84,9% hexan/ 15% etanol/ 0,1% đietylamin (đã trộn trước)
Lưu tốc	1ml/phút
Thời gian chạy	40 phút
Dò bước sóng	247nm
Định lượng	Tỷ lệ diện tích pic

Phương pháp C được phát triển để tách ba chất đồng phân lập thể Ví dụ 361, Ví dụ 362 và Ví dụ 363 ra khỏi hợp chất theo Ví dụ 269. Các chất đồng phân lập thể theo Ví dụ 361, Ví dụ 362 và Ví dụ 363 rửa giải ra với thời gian lưu 12,9 phút ở dạng dải rộng trong khi hợp chất theo Ví dụ 269 rửa giải ra với thời gian lưu 14,3 phút. Việc dự tính nồng độ của chất đồng phân đối ảnh, Ví dụ 363 có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các dữ liệu từ các phương pháp A, B, và C. Các điều kiện sắc ký được bộc lộ trong Bảng B3.

Bảng B3

Cột	Phenomenex Cellulose 1 (250mm, 4,6mm, 5 micron)
Pha động	88% hexans, 12% etanol (conatins 0,1% đietylamin)
Lưu tốc	1ml/phút
Thời gian chạy	25 phút
Dò bước sóng	247 nm
Định lượng	Tỷ lệ diện tích pic

Ví dụ A1: Thử nghiệm enzym PI3K

Kit thử nghiệm phát quang PI3-Kinaza chứa cơ chất của lipit kinaza là D-myo-phosphatiđyl-inositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-đi-O-octanoylglyxeryl, được liên kết 3-O-phospho (PIP2), Protein phát hiện đã được biotinyl hóa I(1,3,4,5)P4, PI(3,4,5)P3 được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Kit phát hiện AlphaScreen™ GST chứa hạt cho và hạt nhận được mua từ PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3Kδ (p110δ/p85α) được mua từ Millipore (Bedford, MA). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, HEPES và CHAPS được mua từ Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Thử nghiệm AlphaScreen™ đối với PI3Kδ

Phản ứng kinaza được thực hiện trong đĩa REMP loại 384 lỗ do Thermo Fisher Scientific cung cấp với thể tích cuối cùng 40µl. Các chất ức chế trước hết được pha loãng tuần tự trong DMSO và bổ sung vào các lỗ của đĩa này trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng DMSO trong thử nghiệm này là 2%. Các thử nghiệm PI3K được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 50mM HEPES, độ pH=7,4, 5mM $MgCl_2$, 50mM NaCl, 5mM DTT và CHAPS 0,04%. Các phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung ATP vào, hỗn hợp phản ứng cuối cùng bao gồm 20µM PIP2, 20µM ATP, 1,2nM PI3Kδ được ủ trong thời gian 20 phút. Sau đó, 10µl hỗn hợp phản ứng được chuyển sang 5µl dung dịch chứa 50nM I(1,3,4,5)P4 đã được biotinyl hóa trong dung dịch đệm tôi: 50mM HEPES với độ pH 7,4, 150mM NaCl, 10mM EDTA, 5mM DTT, 0,1% Tween-20, tiếp theo là bổ sung 10µl hạt cho và hạt nhận AlphaScreen™ đã được tạo huyền phù trong dung dịch đệm tôi chứa 25nM protein phát hiện PI(3,4,5)P3. Nồng độ cuối cùng của cả hạt cho và hạt nhận là 20mg/ml. Sau khi đậy kín đĩa, đĩa này được ủ ở nơi tối ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hoạt tính của sản phẩm được xác định trên đầu đọc vi đĩa Fusion-alpha (do Perkin–Elmer cung cấp). IC_{50} được xác định bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng theo log nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.0.

Ví dụ A2: Thử nghiệm enzym PI3K

Các nguyên liệu: cơ chất của lipit kinaza, phosphoinositol-4,5-bisphosphat (PIP2), được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Các dạng đồng chức năng PI3K α, β, δ và γ được mua từ Millipore (Bedford, MA). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Phản ứng kinaza được thực hiện trong đĩa đáy trong loại 96 lỗ do Thermo Fisher Scientific cung cấp với thể tích cuối cùng 24µl. Các chất ức chế trước hết được pha loãng tuần tự trong DMSO và bổ sung vào các lỗ của đĩa này trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong thử nghiệm này bằng 0,5%. Các thử nghiệm PI3K được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 20mM MOPS, độ pH 6,7, 10mM $MgCl_2$, 5mM DTT và CHAPS 0,03%. Hỗn hợp phản ứng được điều chế chứa 50µM PIP2, kinaza và nồng độ thay đổi của các chất ức chế. Các phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung ATP chứa 2,2µCi [γ-^{33}P]ATP vào đến nồng độ cuối cùng 1000µM. Nồng độ cuối cùng của các dạng đồng chức năng của PI3K là α, β, δ và γ trong thử nghiệm này lần lượt là 1,3nM, 9,4nM, 2,9nM và 10,8nM. Các phản ứng được ủ trong 180 phút và kết thúc bằng cách bổ sung 100µl dung dịch 1M kali phosphat độ pH 8,0, 30mM EDTA dung dịch đệm tôi vào. Sau đó, phần phân ước 100µl của dung dịch phản ứng được chuyển sang đĩa lọc Millipore MultiScreen IP 0,45µm PVDF loại 96 lỗ (đĩa lọc này được thấm ướt trước lần lượt với 200µl etanol 100%, nước cất, và dung dịch kali phosphat 1M có độ pH 8,0). Phần dung dịch trong đĩa lọc này được hút ra trên Millipore Manifold trong điều kiện chân không và rửa bằng 18 × 200µl dung dịch đệm rửa chứa 1M kali phosphat có độ pH 8,0 và 1mM ATP. Sau khi làm khô bằng cách hút ra và thấm, đĩa

này được làm khô trong không khí trong máy ủ ở 37°C qua đêm. Sau đó, bộ phối hợp Packard TopCount (do Millipore cung cấp) được gắn vào đĩa này, tiếp theo là bổ sung 120µl hỗn hợp dung dịch nhấp nháy Microscint 20 (do Perkin Elmer cung cấp) vào từng lỗ. Sau khi đậy kín đĩa này, hoạt tính phóng xạ của sản phẩm được xác định bằng cách đếm nhấp nháy trên Topcount (Perkin–Elmer). IC_{50} được xác định bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng theo log nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.0.

Ví dụ A3: Thử nghiệm gần nhấp nháy PI3Kδ

Các nguyên liệu

[γ-^{33}P]ATP (10mCi/ml) được mua từ Perkin–Elmer (Waltham, MA). Cơ chất của lipit kinaza, D-myo-phosphatiđylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-đi-O-octanoylglyxeryl, 3-đã được liên kết O-phospho (PIP2), CAS 204858-53-7, được mua từ Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3Kδ (p110δ /p85α) được mua từ Millipore (Bedford, MA). ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS đều được mua từ Sigma–Aldrich (St. Louis, MO). Hạt nhấp nháy YSi SPA chứa agglutinin từ mầm lúa mỳ (Wheat Germ Agglutinin -WGA) được mua từ GE healthcare life sciences (Piscataway, NJ).

Phản ứng kinaza được thực hiện trong đĩa trắng nền polystyren loại 384 lỗ do Thermo Fisher Scientific cung cấp với thể tích cuối cùng 25µl. Các chất ức chế trước hết được pha loãng tuần tự trong DMSO và bổ sung vào các lỗ của đĩa này trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong thử nghiệm này là 0,5%. Các thử nghiệm PI3K này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 20mM MOPS, độ pH 6,7, 10mM $MgCl_2$, 5mM DTT và CHAPS 0,03%. Các phản ứng được khơi mào bằng cách bổ sung ATP vào, hỗn hợp phản ứng cuối cùng bao gồm 20µM PIP2, 20µM ATP, 0,2µCi [γ-^{33}P] ATP, 4nM PI3Kδ. Các phản ứng được ủ trong thời gian 210 phút và kết thúc bằng cách bổ sung 40µl hạt SPA đã được tạo huyền phù trong dung dịch đệm tôi: 150mM kali phosphat độ pH 8,0, 20% glyxerol. 25mM EDTA, 400µM ATP. Nồng độ cuối cùng của hạt SPA là 1,0mg/ml. Sau khi đậy kín đĩa này, các đĩa được lắc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được ly tâm với vận tốc 1800 vòng/phút trong thời gian 10 phút, hoạt tính phóng xạ của sản phẩm được xác định bằng cách đếm nhấp nháy trên Topcount (do Perkin–Elmer cung cấp). IC_{50} được xác định bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng theo log nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.0. Dữ liệu IC_{50} đối với các hợp chất ví dụ được thể hiện trong Bảng 10 như được xác định theo Thử nghiệm A3. Dữ liệu IC_{50} đối với hợp chất Ví dụ 361 và hợp chất Ví dụ 363 được thể hiện trong Bảng 10a như được xác định theo Thử nghiệm A2.

Bảng 10

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
1	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	++++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (pic thứ 1)	+
20 (pic thứ 2)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
25 (pic thứ 1)	++++
25 (pic thứ 2)	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	+++
40	++
41	+++
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
51	+
52	+
53	+
54	++
55	++
56	++
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67 (pic thứ 1)	+
68 (pic thứ 1)	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74 (pic thứ 1)	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+++
82	+
83	+
84	+++
85	+++
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139 (pic thứ 1)	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	++
193	+++
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	++
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	+
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298 (pic thứ 1)	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
306	+
307	+
308	+
309	+
313 (pic thứ 2)	+
314 (pic thứ 2)	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321 (pic thứ 1)	+
322 (pic thứ 1)	+
326	+
327	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335	+
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
310	+
311	+
323 (pic thứ 1)	+
323 (pic thứ 2)	+
323 (pic thứ 3)	+++
323 (pic thứ 4)	+
324 (pic thứ 1)	+++
324 (pic thứ 2)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+
353	+++++

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ SPA (nM)*
354	+
355	+++
356	+++
357	+
358	+++++
359	+
360	+
362	+

* ký hiệu cột:

+ để chỉ ≤ 10nM

++ để chỉ >10nM đến 50nM

+++ để chỉ >50nM đến 200nM

++++ để chỉ >200nM đến 500nM

+++++ để chỉ >500nM

Bảng 10a

Ví dụ #	IC_{50} của PI3Kδ (nM)*
361	+++++
363	+++

* ký hiệu cột:

+ để chỉ ≤ 10nM

++ để chỉ >10nM đến 50nM

+++ để chỉ >50nM đến 200nM

++++ để chỉ >200nM đến 500nM

+++++ để chỉ >500nM

Ví dụ B1: Thử nghiệm tăng sinh tế bào B

Để có được tế bào B, PBMC của người được phân lập được từ máu ngoại biên của những người cho bình thường không dùng thuốc bằng cách ly tâm theo građien tỷ trọng chuẩn trên Ficoll-Hypague (do GE Healthcare, Piscataway, NJ cung cấp) và ủ với vi hạt kháng CD 19 (do Miltenyi Biotech, Auburn, CA cung cấp). Sau đó, tế bào B được tinh chế bằng cách phân loại miễn dịch dương tính bằng cách sử dụng autoMacs (do Miltenyi Biotech cung cấp) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tế bào B đã tinh chế (2×10^5/lỗ/200µl) được nuôi cấy trong các đĩa liên kết rất thấp loại 96 lỗ (do Corning, Corning, NY cung cấp) trong RPMI1640, 10% FBS và F(ab')2 của dê kháng IgM của người (10µg/ml) (do Invitrogen, Carlsbad, CA cung cấp) với sự có mặt của các hợp chất thử nghiệm với lượng khác nhau trong ba ngày. Sau đó, [^{3}H]-thymiđin (1µCi/lỗ) (do PerkinElmer, Boston, MA cung cấp) trong PBS được bổ sung vào giống cấy tế bào B này trong thời gian 12 giờ nữa trước khi hoạt tính phóng xạ kết hợp được tách bằng cách lọc bằng nước qua các bộ lọc GF/B (do Packard

Bioscience, Meriden, CT cung cấp) và đo được bằng cách đếm nhấp nháy lỏng nhờ TopCount (do Packard Bioscience cung cấp).

Ví dụ B2: Thử nghiệm tăng sinh tế bào Pfeiffer

Dòng tế bào Pfeiffer (u bạch huyết tế bào B to khuếch tán) được mua từ ATCC (Manassas, VA) và duy trì trong môi trường nuôi cấy theo đề xuất (RPMI và 10% FBS). Để đo hoạt tính chống tăng sinh của các hợp chất, các tế bào Pfeiffer này được cấy với môi trường nuôi cấy ($2x10^3$ tế bào/lỗ/200µl) vào các đĩa liên kết rất thấp loại 96 lỗ (do Corning, Corning, NY cung cấp), trong sự có mặt hoặc sự vắng mặt của các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng nồng độ. Sau từ 3 đến 4 ngày, [^{3}H]-thymiđin (1µCi/lỗ) (PerkinElmer, Boston, MA) trong PBS được bổ sung vào dịch nuôi cấy tế bào trong thời gian thêm 12 giờ nữa trước khi hoạt tính phóng xạ kết hợp được tách bằng cách lọc với nước qua các bộ lọc GF/B (Packard Bioscience, Meridenj, CT) và đo được bằng cách đếm nhấp nháy lỏng nhờ TopCount (Packard Bioscience). Dữ liệu IC50 đối với các hợp chất chọn lọc được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11

Ví dụ #	IC_{50} (nM)* theo Pfeiffer
67 (pic thứ 1)	+
68 (pic thứ 1)	+
75	+
96	+
102	+
103	++
104	++
111	+
114	+
121	++
139 (pic thứ 1)	+
140	+
142	+
144	+
148	+
149	+
152	+
154	+
157	++
163	++
167	+
177	+
191	+
195	+
196	+
198	+
200	+
213	+
214	+
215	+

Ví dụ #	IC_{50} (nM)* theo Pfeiffer
219	+
220	+
221	+
222	+
248	+
257	+
262	+
264	+
268	+
269	+
270	+
271	+
300	+
303	+
313(pic thứ 2)	+
314 (pic thứ 2)	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

* ký hiệu cột:

+ để chỉ ≤ 10nM

++ để chỉ >10nM đến 50nM

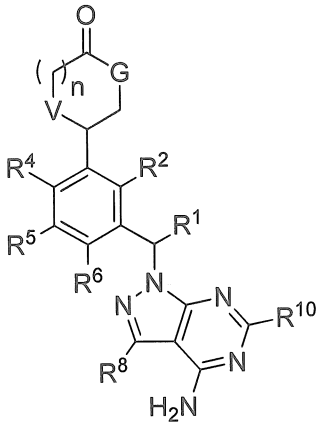
Ví dụ C: Thử nghiệm phosphoryl hóa akt

Các tế bào Ramos (tế bào lympho B từ u bạch huyết Burkitts) nhận được từ ATCC (Manassas, VA) và được duy trì trong RPMI1640 và 10% FBS. Các tế bào này (3×10^7 tế bào/ống nghiệm/3ml trong RPMI) được ủ với các hợp chất thử nghiệm với lượng khác nhau trong thời gian 2 giờ ở 37°C và sau đó được kích thích bằng F(ab')2 của dê kháng IgM của người (5µg/ml) (do Invitrogen cung cấp) trong 17 phút trong bể nước 37°C. Các tế bào đã kích thích được quay ở 4°C và ly tâm và các chiết xuất toàn bộ tế bào được chuẩn bị bằng cách sử dụng 300µl dung dịch đệm phân giải (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Các dịch phân giải thu được được xử lý siêu âm và các dịch nổi được gom. Mức độ phosphoryl hóa Akt trong các dịch nổi này được phân tích bằng cách sử dụng kit ELISA kẹp PathScan phospho-Akt1 (Ser473) (Cell Signaling Technology) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các cải biến khác nhau đối với sáng chế, ngoài các phương án đã được bộc lộ trong bản mô tả này, là rõ ràng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa vào phần mô tả trên. Các cải biến này được dự tính nằm trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Toàn bộ các tài liệu, bao gồm tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent, và các công bố, được trích dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức VIIa:



VIIa

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

G là NH, n là 1, và V là O; hoặc

G là NH, n là 0, và V là CH_2; hoặc

G là O, n là 0 và V là NH;

R^1 là C_{1-3} alkyl;

R^2 là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkoxy, phenyl, hoặc heteroaryl 5-6 cạnh; trong đó mỗi phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm thế được chọn độc lập từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, và C_{1-4} haloalkoxy;

R^4 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^5 là halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkoxy, hoặc xyclopropyl;

R^6 là H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} haloalkoxy;

R^8 là H, halo, -OH, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, Cy^2, -(C_{1-3} alkylen)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$, hoặc $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; trong đó mỗi C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} được chọn độc lập;

R^{10} là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R^e được chọn độc lập từ H, CN, OH, C_{1-4} alkyl, và C_{1-4} alkoxy;

mỗi Cy^2 được chọn độc lập từ C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl, heteroaryl 5-6 cạnh, hoặc heteroaryl hai vòng 9-10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{11} được chọn độc lập;

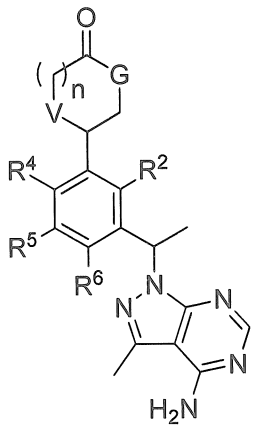
mỗi R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, và R^{d2} được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl, và heteroaryl 5-6 cạnh; trong đó mỗi

C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh, phenyl và heteroaryl 5-6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{11} được chọn độc lập;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, tùy ý được thế bằng -OH hoặc C_{1-3} alkyl; và

mỗi R^{11} được chọn độc lập từ OH, NO_2, CN, halo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, cyano-C_{1-3} alkyl, HO-C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy-C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, amino, C_{1-3} alkylamino, di(C_{1-3} alkyl)amino, thio, C_{1-3} alkylthio, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, carbamyl, C_{1-3} alkylcarbamyl, di(C_{1-3} alkyl)carbamyl, carboxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylcarbonylamino, C_{1-3} alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-3} alkylaminosulfonyl, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonyl, aminosulfonylamino, C_{1-3} alkylaminosulfonylamino, di(C_{1-3} alkyl)aminosulfonylamino, aminocarbonylamino, C_{1-3} alkylaminocarbonylamino, và di(C_{1-3} alkyl)aminocarbonylamino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức VIIa là hợp chất có công thức VIIb:



VIIb

hoặc muối dược dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

G là NH;

n là 0;

V là CH_2;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

G là NH;

n là 1;

V là O;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo, CN, hoặc C_{1-4} alkyl;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

G là O;

n là 0;

V là NH;

R^2 là C_{1-3} alkoxy;

R^4 là halo;

R^5 là halo; và

R^6 là H.

6. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-clo-2-ethoxy-6-metylphenyl}pyrrolidin-2-on;

6-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-clo-2-methoxy-6-metylphenyl}morpholin-3-on;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl}pyrrolidin-2-on;

4-[1-(4-amino-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)etyl]-6-clo-3-ethoxy-2-(5-oxopyrrolidin-3-yl)benzonitrile;

4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-*1H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl}-1,3-oxazolidin-2-on; và

hoặc muối dược dụng của bất kỳ trong số các hợp chất trên đây.

7. Hợp chất là 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl}pyrrolidin-2-on, hoặc muối dược dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on, hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on, hoặc muối dược dụng của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on, hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on, hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là 4-{3-[1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl]-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl}pyrrolidin-2-on.

13. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on.

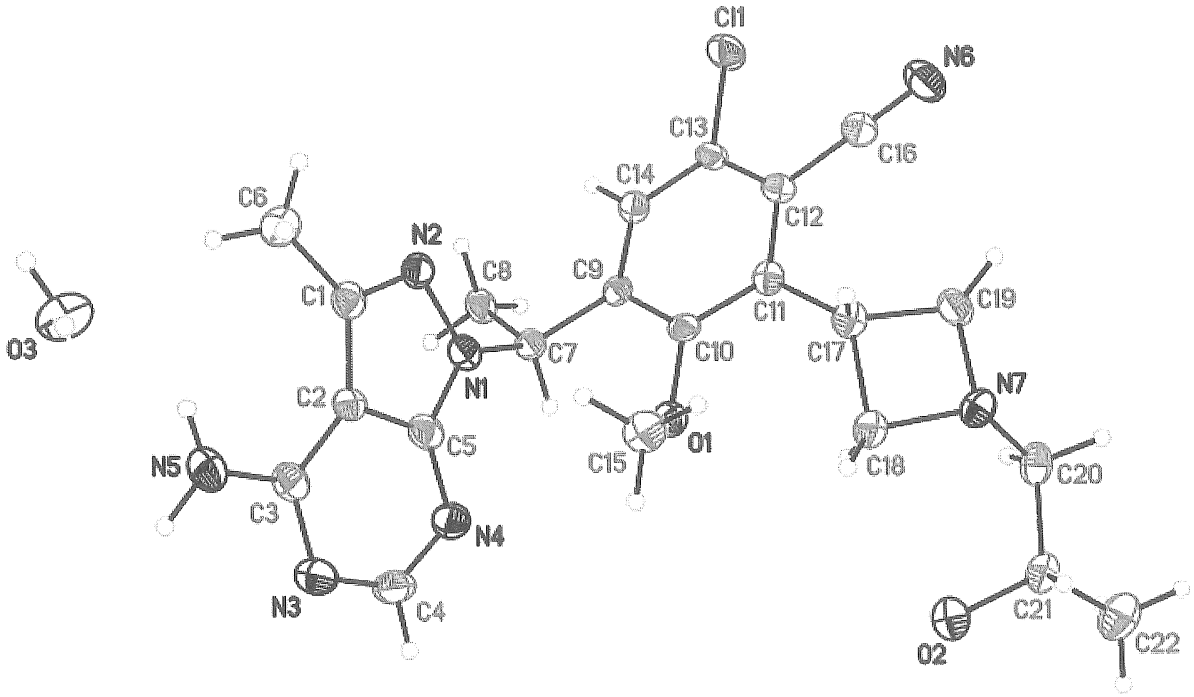
14. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on.

15. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on.

16. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này là (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)etyl)-5-clo-2-ethoxy-6-flophenyl)pyrrolidin-2-on.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng.

HÌNH 1


Cl1
N6
C13
C16
C14
C12
C6
N2
C8
C9
C11
C19
C1
C7
C10
C17
O3
N1
N7
C2
C5
O1
C15
C18
C20
N5
C3
N4
N3
C4
C21
O2
C22