(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) **1-0031183**

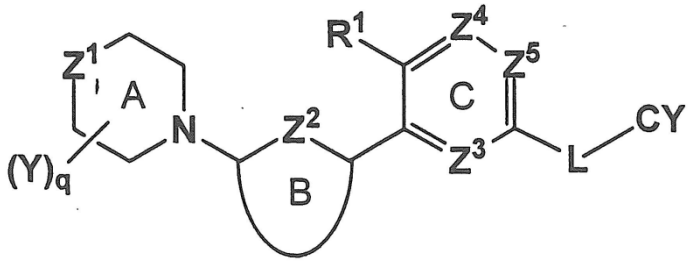
(51)[7] **C07D 403/12**; C07D 413/14; C07D 233/88; C07D 237/20; C07D 239/42; C07D 241/20; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 405/12; C07D 405/14; C07D 213/74; C07D 213/75

(13) **B**

(21) 1-2015-03880
(22) 13/03/2014
(86) PCT/US2014/026107 13/03/2014
(87) WO2014/151616 25/09/2014
(30) 61/783,558 14/03/2013 US
(45) 25/02/2022 407
(43) 25/12/2015 333A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) Robert AVERSA (US); Paul A. BARSANTI (GB); Matthew BURGER (US); Michael Patrick DILLON (US); Alan DIPESA (US); Cheng HU (CN); Yan LOU (US); Gisele NISHIGUCHI (US); Yue PAN (CN); Valery POLYAKOV (US); Savithri RAMURTHY (IN); Alice RICO (US); Lina SETTI (US); Aaron SMITH (US); Sharadha SUBRAMANIAN (US); Benjamin TAFT (US); Huw TANNER (GB); Lifeng WAN (CN); Naeem YUSUFF (US).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) HỢP CHẤT BIARYL AMIT ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN HOẠT TÍNH KINAZA SACOM SỢI TĂNG TỐC NHANH (RAF - RAPIDLY ACCELERATED FIBROSARCOMA), DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I)



(I)

như được bộc lộ trong bản mô tả này, và các muối của chúng, để điều trị các rối loạn liên quan đến hoạt tính kinaza RAF. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này; và tổ hợp chứa các hợp chất này và đồng tác nhân điều trị bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất mà ức chế các kinaza RAF, và do đó là hữu dụng để điều trị các rối loạn nhất định liên quan đến lượng dư kinaza hoạt tính Raf, bao gồm các rối loạn tăng sinh tế bào như các bệnh ung thư. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa các hợp chất này và mô tả các phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều trị các bệnh kể cả bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza liên quan đến các chuỗi liên tiếp phát tín hiệu rất phức tạp mà điều tiết hầu hết các chức năng tế bào, kể cả mức độ sống sót và tăng sinh của tế bào. Các chu trình này phát tín hiệu đã được nghiên cứu một cách chú trọng, đặc biệt là trong phạm vi các rối loạn gây ra bởi chức năng tế bào mất điều tiết, như bệnh ung thư. Tầng kinaza protein được hoạt hóa mitogen (MAPK) đã được nghiên cứu kỹ, ví dụ, và các kinaza trong chu trình này (ví dụ, RAS, RAF, MEK, và ERK) đã được khai thác như các vị trí đích đối với việc phát kiến thuốc. B-Raf đột biến được tìm thấy ở phân đoạn đáng kể trong các khối u ác tính (trên 30% tất cả các loại u và 40% các u hắc tố), và vài các ứng viên thuốc mà ức chế đột biến B-Raf thông thường (V600E, đột biến hoạt hóa tìm thấy ở nhiều bệnh ung thư, đặc biệt là ở bệnh da u hắc tố ác tính, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư kết tràng, và bệnh ung thư buồng trứng) đã được thông báo, bao gồm GDC-0879, PLX4032, và PLX4720, trong khi các chất ức chế khác hướng đích C-Raf hoặc B-Raf (hoặc cả hai) bao gồm sorafenib, XL281 RAF265, và BAY43-9006. Các ví dụ này thể hiện rằng các hợp chất mà ức chế B-Raf hoặc C-Raf là hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư khác nhau.

Chuỗi liên tiếp phát tín hiệu MAPK bao gồm các kinaza RAS, Raf, MEK và ERK, thực tế thì mỗi trong số chúng là nhóm gồm các protein có liên quan. Vì chúng có chức năng chung như tầng tải nạp tín hiệu, số lượng của các kinaza khác biệt và tính đặc hiệu cơ chất thay đổi của chúng tạo ra chu trình phân nhánh cao và phức. Roskoski, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 399, 313-17 (2010). Ví dụ, Raf mà chứa các monome được gọi là A-Raf, B-Raf, và C-Raf (còn được gọi Raf-1), mỗi trong số này về cơ bản có chức năng như đime. Phức RAF bao gồm các heterođime cũng như các homođime của ba loài này, khiến cho tổng số các loài đime trong nhóm Raf trở thành sáu, và mỗi loài này có nhiều vị trí là nơi phosphoryl hóa ở vị trí serin, threonin hoặc tyrosin có thể tạo ra hoạt hóa hoặc ức chế. Matallanas, *et al.*, *Genes and Cancer* 2:232 (2011, công bố trực tuyến ngày 10 tháng 5 năm 2011). Do tính phức tạp của chu trình và việc điều tiết của nó, đã có thông báo rằng các chất ức chế của B-Raf có thể gây ra sự hoạt hóa ngược của chu trình, rõ ràng do các tác dụng cấu tạo đối với miền kinaza của Raf mà ảnh hưởng đến việc đime hóa, định vị màng, và tương tác với RAS-GTP. Hatzivassiliou, *et al.*, *Nature*, vol. 464, 431-36 (18 tháng 3 năm 2010). Cụ thể, các chất ức chế cạnh tranh ATP có thể thể hiện các tác dụng đối ngược đối với chu trình phát tín hiệu, như các chất ức chế hoặc các chất hoạt hóa, tùy theo thuộc tính của tế bào. Kết quả là, các chất ức chế B-Raf có tác dụng đối với các loại u có đột biến B-Raf hoạt hóa V600E có thể không hiệu quả như trông đợi ở các loại u có B-Raf loại hoang dại hoặc các đột biến KRas. Id.

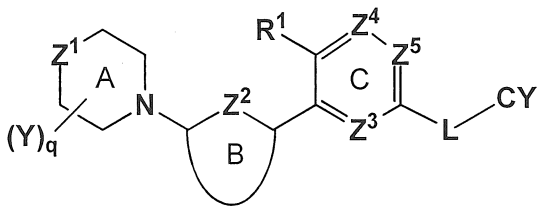
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các giải pháp nhằm khắc phục các vấn đề kỹ thuật nêu trên.

Sáng chế đề xuất các chất ức chế mới của các kinaza RAF, bao gồm A-Raf, B-Raf và/hoặc C-Raf, và việc sử dụng các hợp chất này để điều trị các rối loạn liên quan đến lượng dư hoặc mức độ không mong muốn về hoạt tính Raf, như một số bệnh ung thư. Các hợp chất theo sáng chế giảm đến mức thấp nhất các hiệu ứng của chu trình hoạt hóa không mong muốn, và do đó có thể là hiệu quả hơn và dễ dự đoán *in vivo*

hơn so với các chất ức chế B-Raf mà có thể gây ra chu trình hoạt hóa ngược ngay cả khi chúng có hiệu nghiệm *in vitro* tương tự. Các hợp chất theo sáng chế liên kết theo chế độ ngoài DFG, trở thành chất ức chế typ 2, mà đã có thông báo rằng sẽ trở nên ít có xu hướng đem lại sự hoạt hóa ngược. Các hợp chất theo sáng chế hoàn toàn khác về cấu trúc so với chất ức chế typ 2 đã biết như sorafenib và RAF265. *J. Med. Chem*, **2012**, vol. 55, 3452-78. Do đó, các hợp chất này là thích hợp để điều trị các khối u đột biến KRas và Braf loại thường, cũng như các khối u đột biến B-Raf V600E.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



(I)

như được bộc lộ thêm trong bản mô tả này, bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất này. Các hợp chất có công thức (I) là các chất ức chế của các kinaza RAF như được thể hiện bởi dữ liệu trong bản mô tả này, và do đó là hữu dụng để điều trị các bệnh như u hắc tố, bệnh ung thư vú, sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, và các khối u ác tính khác liên quan đến hoạt tính chu trình Raf dư, đặc biệt là ở các bệnh ung thư được dẫn bởi các đột biến Ras. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thể hiện mức độ thấp của việc hoạt hóa ngược trong chu trình Raf.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) đã được trộn với ít nhất một chất mang dược dụng hoặc tá dược, tùy ý đã được trộn với hai hoặc nhiều chất mang dược dụng hoặc các tá dược. Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc kết hợp hợp chất có công thức (I) với đồng tác nhân điều trị bệnh, tùy ý bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng, và sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với đồng tác nhân điều trị bệnh. Các đồng tác nhân điều trị bệnh thích hợp để dùng theo sáng chế bao

gồm, ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế của PI3K, các chất ức chế khác của chu trình Raf, paclitaxel, đoxetaxel, temozolomit, các platin, các đoxorubixin, các vinblastin, xyclophosphamit, topotecan, gemxitabin, ifosfamit, etoposit, irinotecan, và các nhóm tương tự.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh đặc trưng bởi lượng dư hoặc mức độ không mong muốn trong hoạt tính của Raf, đặc biệt là B-Raf và/hoặc C-Raf, mà bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu điều trị đó dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này. Đối tượng có thể là động vật có vú, và tốt hơn, là người. Các bệnh có thể điều trị được bằng các hợp chất và các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các dạng khác nhau của bệnh ung thư, như các u rắn, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy. Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) và phân nhóm của chúng mà được bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm từng loài đã được bộc lộ trong bản mô tả này, để dùng trong điều trị, đặc biệt là dùng để điều trị các bệnh ung thư như u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư gan, sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất này để sản xuất thuốc nhằm điều trị các bệnh này.

Sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) và phân nhóm có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này, và tất cả các chất đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh), các chất hỗ biến và các phiên bản được làm giàu về mặt đồng vị của chúng (kể cả các đơteri thay thế), cũng như các muối dược dụng của các hợp chất này. Cụ thể, khi nhân heteroaryl chứa N làm nguyên tử trên nhân tùy ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ, nhân 2-

hyđroxypyriđin, thì các chất hỗ biến nơi mà hyđroxyl được thể hiện như carbonyl (ví dụ, 2-pyriđon) được bao gồm. Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các chất đa hình của các hợp chất có công thức I (hoặc công thức phụ của chúng) và các muối của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần định nghĩa dưới đây được áp dụng trừ khi được nêu rõ theo cách khác.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "halogen" (hoặc halo) để chỉ flo, brom, clo hoặc iot, cụ thể là flo hoặc clo. Các nhóm và các gốc được thế halogen, như alkyl được thế bằng halogen (haloalkyl) có thể được mono-, poly- hoặc đồng-halogen hóa.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "các đa nguyên tử" để chỉ các nguyên tử nitơ (N), oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S), cụ thể là nitơ hoặc oxy, trừ khi được nêu rõ theo cách khác.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "alkyl" để chỉ gốc hyđrocacbon mạch nhánh no hoàn toàn hoặc mạch không có nhánh có đến 20 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, alkyl để chỉ các gốc hyđrocacbon có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nói chung, các nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. "Alkyl thấp" để chỉ các nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2- đimetylpentyl, 2,3-đimetylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-đexyl và các nhóm tương tự.

Alkyl được thế là nhóm alkyl chứa một hoặc nhiều phần tử thế thay cho hyđro, như một, hai hoặc ba phần tử thế, hoặc từ 1 đến 4 phần tử thế, đến số lượng của hyđro có mặt ở nhóm alkyl không được thế. Các phần tử thế thích hợp đối với các nhóm alkyl, nếu không được quy định theo cách khác, có thể được chọn từ halogen, CN, oxo, hyđroxy, thế hoặc C_{1-4} alkoxy không được thế, C_{3-6} xycloalkyl thế hoặc không được

thế, C_{3-6} heteroxycloalkyl thế hoặc không được thế, phenyl thế hoặc không được thế, amino, (C_{1-4} alkyl)amino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfonyl, -C(=O)- C_{1-4} alkyl, COOH, COO(C_{1-4} alkyl), -O(C=O)- C_{1-4} alkyl, –NHC(=O)C_{1-4} alkyl và các nhóm alkyl –NHC(=O)OC_{1-4}; trong đó các phần tử thế đối với C_{1-4} alkoxy được thế, C_{3-6} xycloalkyl được thế, C_{3-6} heteroxycloalkyl, và phenyl được thế là lên đến ba nhóm được chọn từ hal, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, hyđroxy, và CN. Các phần tử thế được ưu tiên đối với các nhóm alkyl bao gồm halogen, CN, oxo, hyđroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, phenyl, amino, (C_{1-4} alkyl)amino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfonyl, -C(=O)- C_{1-4} alkyl, COOH, -COO(C_{1-4} alkyl), -O(C=O)- C_{1-4} alkyl, –NHC(=O) C_{1-4} alkyl và các nhóm alkyl –NHC(=O)O C_{1-4}.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "alkylen" để chỉ a nhóm alkyl hóa trị hai có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, và hai hóa trị mở để gắn vào các đối tượng khác. Trừ khi có quy định khác, alkylen để chỉ các gốc có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, n-propylen, iso-propylen, n-butylen, sec-butylen, iso-butylen, tert-butylen, n-pentylen, isopentylen, neopentylen, n-hexylen, 3-metylhexylen, 2,2- đimetylpentylen, 2,3-đimetylpentylen, n-heptylen, n-octylen, n-nonylen, n-đexylen và các nhóm tương tự. Alkylen được thế là nhóm alkylen chứa một hoặc nhiều, như một, hai hoặc ba phần tử thế; trừ khi có quy định khác, các phần tử thế thích hợp và được ưu tiên được chọn từ các phần tử thế đã được mô tả là thích hợp và được ưu tiên đối với các nhóm alkyl.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "haloalkyl" để chỉ alkyl như được xác định trong bản mô tả này, mà được thế bằng một hoặc nhiều halo các nhóm như được xác định trong bản mô tả này. Haloalkyl có thể là monohaloalkyl, đihaloalkyl, trihaloalkyl, hoặc polyhaloalkyl kể cả perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một iođo, brom, clo hoặc flo trong nhóm alkyl. Clo và flo được ưu tiên trên alkyl hoặc các nhóm xycloalkyl; flo, clo và brom thường được ưu tiên trên các nhóm aryl hoặc heteroaryl. Các nhóm đihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống

nhau hoặc kết hợp các nhóm halo khác nhau bên trong alkyl. Polyhaloalkyl thường chứa đến 12, hoặc 10, hoặc 8, hoặc 6, hoặc 4, hoặc 3, hoặc 2 nhóm halo. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về haloalkyl bao gồm flometyl, điflometyl, triflometyl, clometyl, điclometyl, triclometyl, pentafloetyl, heptaflopropyl, difloclometyl, dicloflometyl, difloetyl, diflopropyl, dicloroetyl và dicloropropyl. Perhalo-alkyl để chỉ alkyl có tất cả các nguyên tử hyđro được thế bằng các nguyên tử halo, ví dụ, triflometyl.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "alkoxy" để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl được xác định như trên. Các ví dụ đại diện về alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, và các nhóm tương tự. Nói chung, các nhóm alkoxy có từ 1 đến 10, hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon, thông thường hơn có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

"Alkoxy được thế" là nhóm alkoxy chứa một hoặc nhiều, như một, hai hoặc ba phần tử thế trên phần alkyl của alkoxy. Trừ khi có quy định khác, các phần tử thế thích hợp và được ưu tiên được chọn từ các phần tử thế liệt kê trên đây đối với các nhóm alkyl, chỉ khác hyđroxyl và amino thường là không có mặt ở cacbon mà đã được gắn một cách trực tiếp vào oxy của nhóm 'alkyl-O' được thế.

Tương tự, mỗi phần alkyl của các nhóm khác như "alkylaminocarbonyl", "alkoxyalkyl", "alkoxycarbonyl", "alkoxy-carbonylalkyl", "alkylsulfonyl", "alkylsulfoxyl", "alkylamino", "haloalkyl" sẽ có cùng nghĩa như đã được bộc lộ trong phần định nghĩa nêu trên của "alkyl". Nếu được dùng theo cách này, trừ khi có quy định cụ thể khác, nhóm alkyl thường là alkyl có từ 1 đến 4 cacbon và không được thế tiếp bằng các nhóm khác với thành phần được nêu tên. Nếu các nhóm alkyl này được thế, các phần tử thế thích hợp được chọn từ các phần tử thế thích hợp hoặc được ưu tiên được nêu trên đối với các nhóm alkyl trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "haloalkoxy" để chỉ haloalkyl-O-, trong đó haloalkyl được xác định như trên. Các ví dụ đại diện về haloalkoxy bao gồm,

nhưng không chỉ giới hạn ở, flometoxy, điflometoxy, triflometoxy, triclometoxy, 2-cloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propoxy, và các nhóm tương tự. Nói chung, các nhóm haloalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "xycloalkyl" để chỉ các nhóm hyđrocacbon không thơm no hoặc không no một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc vòng spiro có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon: nhóm xycloalkyl có thể là chưa no, và có thể được ngưng tụ với nhân khác mà có thể là nhân no, chưa no hoặc thơm, với điều kiện nguyên tử ở nhân của nhóm xycloalkyl mà là liên kết với công thức phân tử đáng quan tâm không phải là nguyên tử của nhân thơm. Trừ khi có quy định khác, xycloalkyl để chỉ hyđrocacbon vòng các nhóm có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon trên nhân hoặc có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon trên nhân. Tốt hơn, nếu các nhóm xycloalkyl là các nhân một vòng no có từ 3 đến 7 nguyên tử trên nhân trừ khi có quy định khác.

Xycloalkyl được thế là nhóm xycloalkyl được thế bằng một, hoặc hai, hoặc ba, hoặc nhiều hơn ba phần tử thế, cho đến số lượng của hyđro trên nhóm không được thế. Nói chung, xycloalkyl được thế sẽ có từ 1 đến 4 hoặc từ 1 đến 2 phần tử thế. Trừ khi có quy định khác, phần tử thế thích hợp được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm halogen, hyđroxyl, thiol, xyano, nitro, oxo, C_{1-4}-alkylimino,C_{1-4}-alkoximino, hyđroxyimino,C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, C_{1-4}-alkoxy, C_{1-4}-thioalkyl, C_{2-4}-alkenyloxy, C_{2-4}-alkynyloxy, C_{1-4}-alkylcarbonyl, carboxy, C_{1-4}-alkoxycarbonyl, amino, C_{1-4}-alkylamino, đi-C_{1-4}-alkylamino, C_{1-4}-alkylaminocarbonyl, đi-C_{1-4}-alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-alkylcarbonylamino, C_{1-4}-alkylcarbonyl(C_{1-4}-alkyl)amino, C_{1-4}-alkylsulfonyl, C_{1-4}-alkylsulfamoyl, và C_{1-4}-alkylaminosulfonyl, khi mỗi nhóm hyđrocacbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) còn có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ danh mục gồm các phần tử thế đối với các nhóm 'alkyl' trong bản mô tả này. Các phần tử thế được ưu tiên bao gồm C_{1-4} alkyl và các phần tử thế liệt kê trên đây như các phần tử thế được ưu tiên đối với các nhóm alkyl.

Các nhóm hyđrocacbon một vòng được làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl và các nhóm tương tự. Các nhóm hyđrocacbon hai vòng được làm ví dụ bao gồm bornyl, indyl, hexahyđroindyl, tetrahyđronaphtyl, đecahyđronaphtyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-đimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl và các nhóm tương tự. Các nhóm hyđrocacbon ba vòng được làm ví dụ bao gồm ađamantyl và các nhóm tương tự.

Tương tự, mỗi phầnxycloalkyl của các nhóm khác như "xycloalkyloxy", "xycloalkoxyalkyl", "xycloalkoxycarbonyl", "xycloalkoxy-carbonylalkyl", "xycloalkylsulfonyl", "haloxycloalkyl" sẽ có cùng nghĩa như đã được bộc lộ trong phần định nghĩa nêu trên của "xycloalkyl". Nếu được dùng trong các thuật ngữ này, xycloalkyl thường là nhân có từ 3 đến 7 cacbon một vòng, mà không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 2 nhóm. Nếu tùy ý được thế, các phần tử thế thường được chọn từ C_{1-4} alkyl và các nhóm nêu trên như các phần tử thế thích hợp hoặc được ưu tiên đối với các nhóm alkyl.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "aryl" để chỉ nhóm hyđrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong phần nhân. Nói chung, aryl là một vòng, hai vòng hoặc ba vòng aryl có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, thường có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, phenyl hoặc naphtyl. Hơn thế nữa, thuật ngữ "aryl" như được dùng trong bản mô tả này, để chỉ phần tử thế thơm mà có thể là một nhân thơm, hoặc nhiều nhân thơm mà được ngưng tụ với nhau. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm phenyl, naphtyl và 1,2,3,4-tetrahyđronaphtyl, với điều kiện tetrahyđronaphtyl là liên kết với công thức đang được mô tả thông qua cacbon của nhân thơm của nhóm tetrahyđronaphtyl.

Aryl được thế là nhóm aryl được thế bằng từ 1 đến 5 (như một, hoặc hai, hoặc ba) phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hyđroxyl, thiol, xyano, nitro, C_{1-4}-alkyl, C_{2-4}-alkenyl, C_{2-4}-alkynyl, C_{1-4}-alkoxy, C_{1-4}-thioalkyl, C_{2-4}-alkenyloxy, C_{2-4}-

alkynyloxy, halogen, C_{1-4}-alkylcarbonyl, carboxy, C_{1-4}-alkoxycarbonyl, amino, C_{1-4}-alkylamino, đi-C_{1-4}-alkylamino, C_{1-4}-alkylaminocarbonyl, đi-C_{1-4}-alkylaminocarbonyl, C_{1-4}-alkylcarbonylamino, C_{1-4}-alkylcarbonyl(C_{1-4}-alkyl)amino, C_{1-4}-alkylsulfonyl, sulfamoyl, C_{1-4}-alkylsulfamoyl, và C_{1-4}-alkylaminosulfonyl ở nơi mà mỗi nhóm hyđrocacbon nêu trên (ví dụ, các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy) còn có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn trong mỗi lần xuất hiện từ các nhóm liệt kê trên đây như các phần tử thế thích hợp đối với các nhóm alkyl. Các phần tử thế được ưu tiên đối với nhóm aryl được thế là C_{1-4} alkyl, halogen, CN, hyđroxy, C_{1-4} alkyl được thế hoặc không được thế, C_{1-4} alkoxy thế hoặc không được thế, C3-6 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C3-6 heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, amino, (C_{1-4} alkyl)amino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfonyl, -C(=O)- C_{1-4} alkyl, COOH, COO(C_{1-4} alkyl), -O(C=O)- C_{1-4} alkyl, –NHC(=O)C_{1-4} alkyl và các nhóm alkyl –NHC(=O)OC_{1-4}; trong đó các phần tử thế đối với C_{1-4} alkoxy được thế, C_{3-6} xycloalkyl được thế, C_{3-6}heteroxycloalkyl, và alkyl được thế lên đến ba nhóm được chọn từ halo, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, hyđroxy, và CN.

Tương tự, mỗi phần aryl của các nhóm khác như “aryloxy”, “aryloxyalkyl”, “aryloxycarbonyl”, “aryloxy-carbonylalkyl” sẽ có cùng nghĩa như đã được bộc lộ trong phần định nghĩa nêu trên của “aryl”.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này “heteroxyclyl” hoặc “heteroxycloalkyl” để chỉ gốc dị vòng mà được no hoặc không no một phần song không thơm, và có thể là nhân một vòng hoặc đa vòng, bao gồm hệ nhân hai vòng, ba vòng hoặc vòng spiro; và có 3 đến 14, thường gặp hơn là từ 4 đến 10, và tốt nhất là từ 5 đến 7 nguyên tử trên nhân; trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một đến bốn, đặc biệt là một hoặc hai nguyên tử trên nhân là các nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N (do đó các nguyên tử trên nhân còn lại là cacbon). Ví dụ, mặc dù được mô tả như, nhân có từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon, dị vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại như nguyên tử trên nhân và có tổng số các nguyên tử trên nhân được thông báo, ví

dụ 5 hoặc 6 trong ví dụ này. Tốt hơn, nếu nhóm heteroxyclyl có một hoặc hai nguyên tử khác loại này như các nguyên tử trên nhân, và tốt hơn, nếu các nguyên tử khác loại là không liên kết một cách trực tiếp với nhau. Tốt hơn, nếu nhân liên kết (tức là nhân nối với công thức đáng quan tâm) có từ 4 đến 12, đặc biệt là từ 5 đến 7 nguyên tử trên nhân. Nhóm dị vòng có thể được ngưng tụ với nhân thơm, với điều kiện nguyên tử này của nhóm dị vòng đã được gắn vào công thức đáng quan tâm không phải nhóm thơm. Nhóm dị vòng có thể được gắn vào công thức đáng quan tâm thông qua nguyên tử khác loại (thông thường nitơ) hoặc nguyên tử cacbon của nhóm dị vòng. Heteroxyclyl có thể chứa các nhân ngưng tụ hoặc cầu cũng như các hệ nhân vòng spiro (ví dụ, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan), và chỉ một nhân của nhóm dị vòng đa vòng cần phải chứa nguyên tử khác loại làm nguyên tử trên nhân. Các ví dụ về các nhóm dị vòng bao gồm tetrahyđrofuran (THF), đihyđrofuran, 1,4-đioxan, morpholin, 1,4-đithian, piperazin, piperiđin, 1,3-đioxolan, imiđazoliđin, imiđazolin, pyrolin, pyroliđin, tetrahyđropyran, đihyđropyran, oxathiolan, đithiolan, 1,3-đioxan, 1,3-đithian, oxathian, thiomorpholin, và các nhóm tương tự.

Heteroxyclyl được thế là nhóm heteroxyclyl được thế một cách độc lập bằng từ 1 đến 5 (như một, hoặc hai, hoặc ba) phần tử thế được chọn từ các phần tử thế nêu trên nếu thích hợp hoặc được ưu tiên đối với nhóm xycloalkyl.

Tương tự, mỗi phần heteroxyclyl của các nhóm khác như "heteroxyclyloxy", "heteroxyclyloxyalkyl", "heteroxyclyloxycarbonyl" sẽ có cùng nghĩa như đã được bộc lộ trong phần định nghĩa nêu trên của "heteroxyclyl".

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "heteroaryl" để chỉ hệ nhân thơm một vòng- hoặc hai vòng- hoặc ba vòng có từ 5 đến 14 cạnh-, có từ 1 đến 8 nguyên tử khác loại như cạnh trên nhân; các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Nói chung, heteroaryl là hệ nhân có từ 5 đến 10 cạnh, ví dụ, nhóm một vòng có từ 5 đến 6 cạnh hoặc hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh. Các nhóm heteroaryl thường bao gồm 2- hoặc 3-thienyl, 2- hoặc 3-furyl, 2- hoặc 3-pyrolyl, 2-, 4-, hoặc 5-imiđazolyl, 1-, 3-, 4-, hoặc 5- pyrazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-thiazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl, 2-, 4-, hoặc 5-

oxazolyl, 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl, 3- hoặc 5 đến 1,2,4-triazolyl, 4- hoặc 5 đến 1,2,3-triazolyl, 1- hoặc 2-tetrazolyl, 2-, 3-, hoặc 4-pyriđyl, 3- hoặc 4-pyriđazinyl, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, và 2-, 4-, hoặc 5-pyrimiđinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" còn để chỉ nhóm trong đó nhân dị thơm được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhân aryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl, khi gốc hoặc điểm gắn vào công thức đáng quan tâm là trên nhân thơm khác loại. Ví dụ không nhằm mục đích giới hạn bao gồm 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8- inđolizinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-isoinđolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-inđolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-inđazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8- purinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-quinolizinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinoliyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinoliyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-phtalazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, hoặc 6-naphthyriđinyl, 2-, 3- , 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-xinnolinyl, 2-, 4-, 6-, hoặc 7-pteriđinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-4aH carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-carbzaolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-carbolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenanthriđinyl, 1- , 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-acriđinyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-perimiđinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, hoặc 10-phenathrolinyl, 1-, 2- , 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-phenazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenothiazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-phenoxazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc l-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, hoặc 10-benzisoqinolinyl, 2-, 3-, 4-, hoặc thieno[2,3-b]furanyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, hoặc 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl,2-, 3-, 5-, 6-, hoặc 7-2H- furo[3,2-b]-pyranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, hoặc 8-5H-pyriđo[2,3-d]-o-oxazinyl, 1-, 3-, hoặc 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 2-, 4-, hoặc 54H-imiđazo[4,5-d] thiazolyl, 3-, 5-, hoặc 8-pyrazino[2,3-d]pyriđazinyl, 2-, 3-, 5-, hoặc 6- imiđazo[2,1-b] thiazolyl, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9-furo[3,4-c]xinnolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, hoặc 11-4H-pyriđo[2,3-c]carbazolyl, 2-, 3-, 6-, hoặc 7-imiđazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5- , 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimiđazolyl, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, hoặc 9- benzoxapinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-benzoxazinyl, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, hoặc 11-1H-pyrolo[1,2-

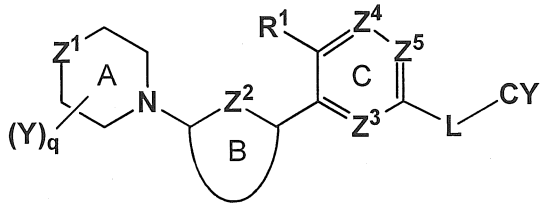
b][2]benzazapinyl. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ đã được ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, hoặc 8-isoquinolinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-inđolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5- , 6-, hoặc 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzimiđazolyl, và 2-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7-benzothiazolyl.

Heteroaryl được thế là nhóm heteroaryl chứa một hoặc nhiều phần tử thế, thường là 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, chọn trong số các phần tử thế nêu trên là hích hợp hoặc được ưu tiên đối với nhóm aryl.

Tương tự, mỗi phần heteroaryl của các nhóm khác như "heteroaryloxy", "heteroaryloxyalkyl", "heteroaryloxycarbonyl" sẽ có cùng nghĩa như đã được bộc lộ trong phần định nghĩa nêu trên của "heteroaryl".

Các phương án khác nhau theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này. Các dấu hiệu quy định được nhận biết trong từng phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu quy định khác để tạo ra các phương án khác nữa theo sáng chế. Các phương án được đánh số dưới đây là các phương án biểu thị theo sáng chế:

1. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I)



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Z^1 là O, S, S(=O) hoặc SO_2;

Z^2 là N, S hoặc CR^a, trong đó R^a là H, halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R^1 là CN, halo, OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkoxy, CN, và hyđroxyl;

Nhân B được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, pyrimiđon, pyrazinon, pyriđazinon, và thiazol, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, -O-(C_{1-4}alkyl), NH_2, NH-(C_{1-4}alkyl), -N(C_{1-4} alkyl)$_2$, -SO_2R^2, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, -O-C_{3-6} xycloalkyl, -O-(heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh), C_{4-8} heteroxycloalkyl, và –O-(heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh), khi mỗi heteroxycloalkyl và heteroaryl chứa đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm cạnh trên nhân,

mà mỗi C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh là mỗi gốc tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ oxo, hyđroxyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và -$(CH_2)_{1-2}$Q mà Q là OH, C_{1-4} alkoxy, -CN, NH_2, -NHR^3, -N(R^3)$_2$, -SO_2R^3, $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, hoặc $NHC(O)R^3$; mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là C_{1-4} alkyl; và

Nhân B tùy ý được ngưng tụ với nhân thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, khi nhân có từ 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy, và tùy ý, nếu nhân được ngưng tụ là không thơm, các tùy chọn phần tử thế còn có thể bao gồm oxo;

mỗi Y độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, oxo, -$(CH_2)_pOR^4$, -$(CH_2)_p$ N(R^4)$_2$, -$(CH_2)_pNHC(O)R^4$, -$(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alkyl),andimiđazol,

hoặc hai nhóm Y trên nhân A tùy ý cùng nhau tạo ra nhân ngưng tụ với hoặc nhân cầu A, khi nhân cầu hoặc ngưng tụ này tùy ý chứa nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm cạnh trên nhân, và tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai

nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_pN(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, và $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alkyl);

mỗi nhóm R^4 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi p độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

q bằng 0, 1 hoặc 2;

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ CH và N và tùy ý NO;

L là $-C(=O)-NR^4-$[CY] hoặc $-NR^4-C(=O)-$[CY], khi [CY] biểu thị nguyên tử L được gắn vào CY; và

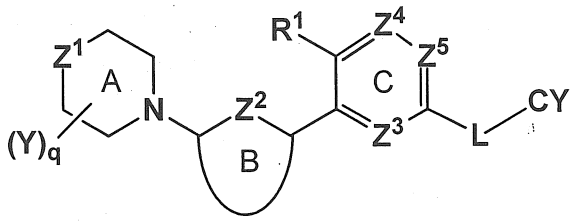
CY là nhân thơm được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, thiazol, isothiazol, oxazol, pyrazol, và isoxazol, trong đó nhân tùy ý được ngưng tụ với nhân thiophen, imiđazol, oxazolon, hoặc pyrol;

và CY được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ halo, CN, R^5, OR^5, SO_2R^5, $-S(=NH)(=O)R^5$, OH, NH_2, NHR^5, và $-N(R^5)_2$,

trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{4-6} heteroxyclyl, heteroaryl có 5 cạnh chứa đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm cạnh trên nhân, hoặc C_{3-8} xycloalkyl, và R^5 tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến bốn nhóm được chọn từ oxo, halo, CN, R^6, OH, OR^6, SO_2R^6, NH_2, NHR^6, $N(R^6)_2$, $NHSO_2R^6$, $NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, $-CH_2OR^7$, $-CH_2N(R^7)_2$, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là C_{1-4} alkyl, và mỗi nhóm R^7 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

và hai R^4, R^5, R^6, hoặc R^7 trên cùng một nguyên tử nitơ có thể cùng được lấy để tạo ra nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm N, O hoặc S làm cạnh trên nhân và tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, oxo, halo, OH, và C_{1-4} alkoxy.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Z^1 là O, S, S(=O) hoặc SO_2;

Z^2 là N, S hoặc CR^a, trong đó R^a là H, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R^1 là CN, halo, OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} alkyl mà tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkoxy, CN, và hyđroxyl;

Nhân B được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđon, pyrimiđon, pyrazinon, pyriđazinon, và thiazol, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, -O-(C_{1-4}alkyl), NH_2, NH-(C_{1-4}alkyl), -N(C_{1-4} alkyl)$_2$, $-SO_2R^2$, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, -O-C_{3-6} xycloalkyl, -O-(heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh), C_{4-8} heteroxycloalkyl, và –O-(heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh), khi mỗi heteroxycloalkyl và heteroaryl chứa đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm cạnh trên nhân,

mà mỗi C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh là mỗi gốc tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ oxo, hyđroxyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và -$(CH_2)_{1-2}$Q mà Q là OH, C_{1-4} alkoxy, -CN, NH_2, $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-SO_2R^3$, $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, hoặc $NHC(O)R^3$;

mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là C_{1-4} alkyl; và

Nhân B tùy ý được ngưng tụ với nhân thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, khi nhân có từ 5 đến 6 cạnh có thể được thế bằng halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy;

mỗi Y độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_p N(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alkyl),

hoặc hai nhóm Y trên nhân A tùy ý cùng nhau tạo ra nhân ngưng tụ với hoặc nhân cầu A, khi nhân cầu hoặc ngưng tụ này tùy ý chứa nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm cạnh trên nhân, và tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_p N(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, và $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alkyl);

mỗi nhóm R^4 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi p độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

q bằng 0, 1 hoặc 2;

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ CH và N;

L là –C(=O)-NH-[CY] hoặc –NH-C(=O)-[CY], khi [CY] biểu thị nguyên tử L được gắn vào CY; và

CY là nhân thơm được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, thiazol, isothiazol, oxazol, pyrazol, và isoxazol, trong đó nhân tùy ý được ngưng tụ với nhân thiophen, imiđazol, oxazolon, hoặc pyrol;

và CY được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ halo, CN, R^5, OR^5, SO_2R^5, OH, NH_2, NHR^5, và $-N(R^5)_2$,

trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{4-6} heteroxyclyl, hoặc C_{3-8} xycloalkyl, và R^5 tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ oxo, halo, CN, R^6, OH, OR^6, SO_2R^6, NH_2, NHR^6, $N(R^6)_2$, $NHSO_2R^6$,

$NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, $-CH_2OR^7$, $-CH_2N(R^7)_2$, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là C_{1-4} alkyl, và mỗi nhóm R^7 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

và hai R^4, R^5, R^6, hoặc R^7 trên cùng một nguyên tử nitơ có thể cùng được lấy để tạo ra nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm N, O hoặc S làm cạnh trên nhân và tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, oxo, halo, OH, và C_{1-4} alkoxy.

2. Hợp chất theo phương án 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^1 là O.

3 (a). Hợp chất theo phương án 1 hoặc phương án 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^2 là CH.

3 (b). Theo phương án thực hiện khác, hợp chất theo phương án 1 hoặc phương án 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó , Z^2 là N.

4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 3 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó CY được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, thiazol, isothiazol, oxazol, và isoxazol, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế như được bộc lộ cho phương án 1. Theo một vài phương án trong số các phương án này, CY là phenyl hoặc 4-pyriđinyl.

5. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là metyl hoặc CF_3.

6. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó nhân B là pyriđin hoặc pyrimiđin hoặc pyriđon.

7. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó CY là phenyl hoặc pyriđin-4-yl, và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ metyl, etyl, isopropyl, CF_3, $-CHF_2$, CH_2F, CF_2CH_3, CH_2CF_3, 1-piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 4-etyl-1-piperazinyl, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, $-CH_2CN$, -CHMeCN, $-CMe_2CN$, OMe, OEt, F, Cl, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-CH_2NH2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NHMe$, và $-CH_2OMe$. Theo một vài phương án trong số các phương án này, CY có một hoặc hai phần tử thế ở nguyên tử trên nhân 3 hoặc nguyên tử trên nhân 5 so với điểm gắn của CY vào L.

8. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó CY được thế bằng ít nhất một nhóm được chọn từ CF_3, OCF_3, t-butyl, $-C(Me)_2CN$, và $–SO_2Me$.

Theo một số phương án, CY được thế bằng $–CF(Me)_2$ hoặc $-CHF_2$.

Theo một vài phương án trong số các phương án này, CY có một hoặc hai phần tử thế ở nguyên tử trên nhân 3 hoặc nguyên tử trên nhân 5 so với điểm gắn của CY to L.

9. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^4 là CH.

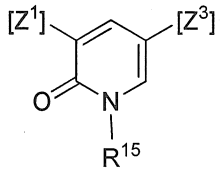
10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^4 là N.

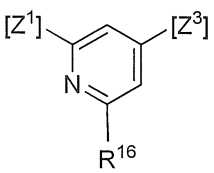
11. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L là -C(=O)-NH-[CY], khi [CY] biểu thị nguyên tử L được gắn vào nhân CY.

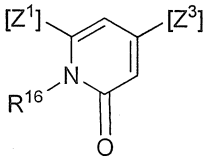
12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L là -NH-C(=O)-[CY], khi [CY] biểu thị nguyên tử L được gắn vào nhân CY.

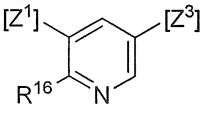
13. Hợp chất theo theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^3 là N.

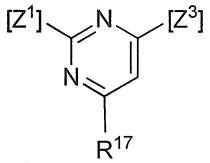
14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nhân B được chọn từ

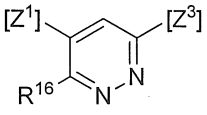


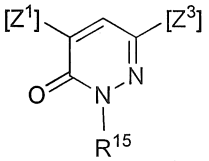
,


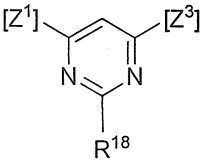
,


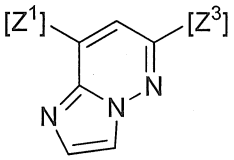
,


,


,


,


,


, và


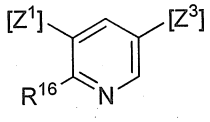
và tùy ý ,

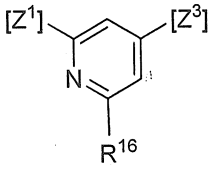
trong đó [Z^1] biểu thị vị trí nơi mà nhân chứa Z^1 được gắn vào nhân B, và [Z^3] biểu thị vị trí nơi mà nhân chứa Z^3 được gắn vào nhân B,

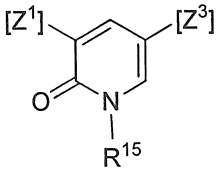
và R^{15}, R^{16}, R^{17} và R^{18} là mỗi gốc được chọn từ CN, halo, R^{20}, -$N(R^{20})_2$, -OR^{20}, và C_{4-8} heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4} alkyl, oxo, và halo; trong đó mỗi nhóm R^{20} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{1-4} alkoxy, hyđroxyl, amino, và CN.

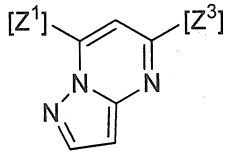
15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó q bằng 0.

16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nhân B được chọn từ



,


,


, và


.

17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó Z^3 và Z^5 cả hai đều là CH.

18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên trong đó Z^4 là N và R^1 là metyl.

19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 17, trong đó Z^4 là CH và R^1 là metyl.

20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó L là –NH-C(=O)-[CY] và CY là phenyl hoặc 4-pyriđinyl, và CY được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CF_3, CF_2H, CFH_2, $CFMe_2$, và $–CH_2NMe_2$.

21. Hợp chất theo phương án 1, mà được chọn từ các hợp chất trong các Ví dụ từ 1 đến 1175 và các hợp chất trong Bảng A và muối dược dụng của nó.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

23. Hỗn hợp chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều đồng tác nhân có dược tính.

24. Phương pháp điều trị rối loạn tăng sinh, bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu điều trị lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất theo phương án bất kỳ trong các phương án 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, rối loạn tăng sinh là bệnh ung thư, ví dụ, bệnh được chọn từ các u rắn, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, phổi bệnh ung thư tuyến), sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy.

25. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó, để dùng làm thuốc.

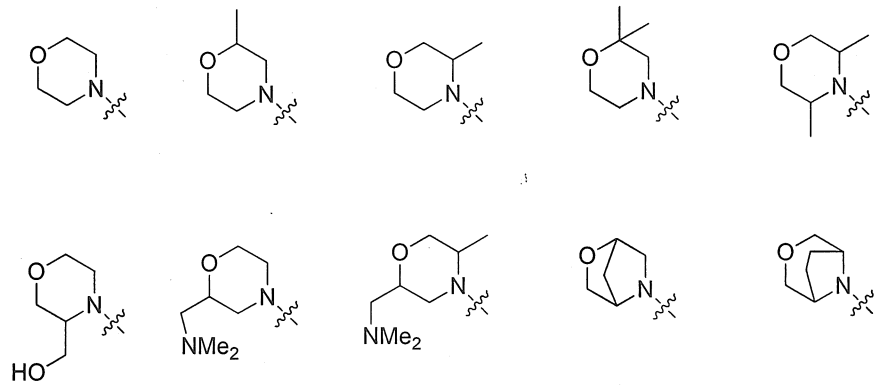
26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong việc điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ các u rắn, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, phổi bệnh ung thư tuyến), sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy.

27. Việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ các u rắn, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, phổi bệnh ung thư tuyến), sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy.

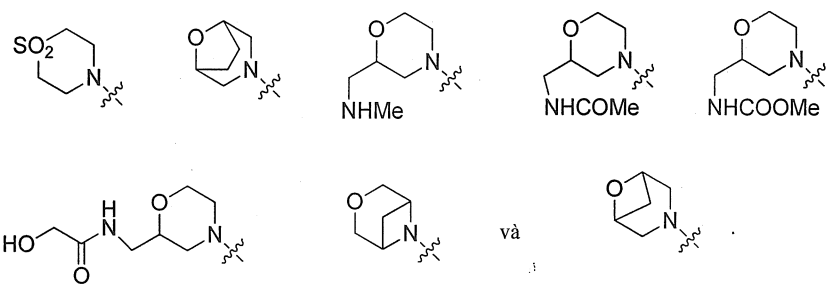
Mỗi hợp chất làm ví dụ có IC-50 đo được (B-Raf) thấp hơn hoặc bằng 0,01 μM, và IC-50 đo được (c-Raf) thấp hơn 0,005μm như được thể hiện trong Bảng 2 là hợp

chất được ưu tiên theo sáng chế. Các hợp chất theo các ví dụ có IC-50 đo được (B-Raf) thấp hơn hoặc bằng 0,01 μM và IC-50 đo được (c-Raf) thấp hơn hoặc bằng 0,002 μM theo Bảng 2 đặc biệt được ưu tiên. Do đó, việc sử dụng một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này để điều trị tình trạng bệnh lý được chọn từ u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, phổi bệnh ung thư tuyến), sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy is phương án theo sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đánh số nêu trên, nhân A có thể là morpholin không được thế hoặc dẫn xuất morpholin được thế như được bộc lộ cho công thức (I) nêu trên. Theo các phương án cụ thể, nhân được chọn từ các nhóm morpholinic sau



:



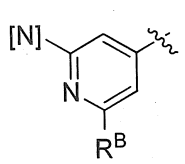
Theo các phương án nhất định, nhân A là morpholin không được thế.

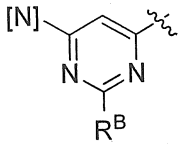
Theo các phương án được đánh số nêu trên, trừ khi có quy định khác, nhân B được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđon, pyrimiđon, pyrazinon, pyriđazinon, và thiazol. Theo phương án nhất định trong số các phương án này, nhân B được chọn từ pyrazin, pyriđazin, pyriđon, pyrimiđon, pyrazinon, và pyriđazinon. Nhân B theo phương án bất kỳ trong số các phương án này có thể được thế như trên cho công thức (I); theo một số phương án, nhân B là nhân có sáu cạnh mà được thế ở vị trí 1, 3 và 5, khi N của nhân A nằm ở vị trí 1 và Z^2 nằm ở vị trí 6. Nếu nhân B bao gồm nhóm oxo (pyriđon, pyriđazinon, pyrazinon), đôi khi oxo nằm ở vị trí 2 bằng cách sử dụng cách đánh số này. Theo một số phương án, nhân B được thế bằng nhóm được chọn từ metyl, etyl, isopropyl, amino, hyđroxyl, -NHMe, -NHEt, $-NMe_2$, $-NHSO_2Me$, $-NH-CH_2CH_2OH$, 4-tetrahyđropyranyl, -O-4-tetrahyđropyranyl, 1-pyroliđinyl,1-morpholinyl, $-NH-CH(CH_2OH)_2$, 1-pyroliđin-2-on, 4-morpholin-3-on, 2-oxa-6-aza[3.3]heptan-6-yl, $-CH_2CH_2OH$, CF_3, SO_2Me, 2-propenyl, $-CH_2CN$, và $-CH_2CH_2NHCOOMe$.

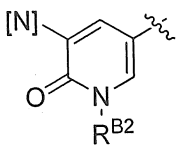
Tốt hơn, nếu nhân B được chọn từ pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđon, pyrimiđon, pyrazinon, và pyriđazinon, tùy ý được thế và/hoặc được ngưng tụ như được bộc lộ cho công thức (I). Nếu nhân B được ngưng tụ, nhân được ngưng tụ bổ sung có thể được thế như đã được mô tả, thường là có đến hai (0, 1 hoặc 2) trong số các phần tử thế nêu trên.

Nếu nhân B là pyriđon, tốt hơn, là 2-pyriđon (pyriđin-2-on), và tùy ý được alkyl hóa ở nguyên tử N bằng C_{1-4} alkyl, mà có thể được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ OH, OMe, halo, và CN. Theo một số phương án, nhân B được thế bằng nhóm được chọn từ metyl, etyl, isopropyl, amino, hyđroxyl, -NHMe, -NHEt, $-NMe_2$, $-NHSO_2Me$, $-NH-CH_2CH_2OH$, 4-tetrahyđropyranyl, -O-4-tetrahyđropyranyl, 1-pyroliđinyl,1-morpholinyl, $-NH-CH(CH_2OH)_2$, 1-pyroliđin-2-on, 4-morpholin-3-on, 2-oxa-6-aza[3.3]heptan-6-yl, 1-imiđazolyl, 4-metyl-1,2,3-triazol-1-yl, 4-etyl-1,2,3-triazol-1-yl, 4-isopropyl-1,2,3-triazol-1-yl, 4-(1-hyđroxy-2-propyl)-1,2,3-triazol-1-yl, $-CH_2CH_2OH$, CF_3, SO_2Me, 2-propenyl, $-CH_2CN$, và $-CH_2CH_2NHCOOMe$.

Các phương án được ưu tiên về nhân B bao gồm



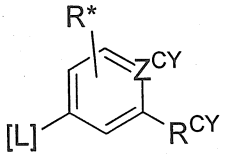




Trong đó [N] biểu thị vị trí đã được gắn vào nhân A; R^B được chọn từ amino, hyđroxyl, -NHMe, -NHEt, $-NMe_2$, $-NHSO_2Me$, $-NH-CH_2CH_2OH$, -O-4-tetrahyđropyranyl, 1-pyroliđinyl,1-morpholinyl, $-NH-CH(CH_2OH)_2$, 1-pyroliđin-2-on, 4-morpholin-3-on, và 2-oxa-6-aza[3.3]heptan-6-yl; và R^{B2} được chọn từ metyl, etyl, isopropyl, $-CH_2CH_2OH$, 4-tetrahyđropyranyl, CH_2CN, và $-CH_2CH_2NHCOOMe$.

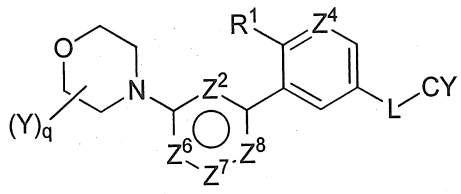
Theo một vài phương án trong số các phương án nêu trên, nhân C là phenyl hoặc pyriđin. Nếu nhân C là pyriđin, tốt hơn là Z^4 là N. Trừ khi có quy định khác, R1 thường là metyl hoặc CF_3. Sự có mặt của R^1, phần tử thế như metyl hơn là hyđro, ảnh hưởng ở mức độ đáng kể đến cấu hình của hợp chất này, có lợi cho cấu tạo hoạt tính cao. Nhờ đó, nhóm metyl làm gia tăng hoạt tính *in vitro* ở mức độ đáng kể.

Theo các phương án được liệt kê mà không có quy định khác, CY có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ metyl, etyl, isopropyl, CF_3, $-CHF_2$, CH_2F, CF_2CH_3, CH_2CF_3, 1-piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 4-etyl-1-piperazinyl, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, $-CH_2CN$, -CHMeCN, $-CMe_2CN$, OMe, OEt, F, Cl, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NHMe$, và $-CH_2OMe$. Theo một số phương án này, CY là phenyl hoặc 4-pyriđinyl, và ít nhất một phần tử thế nằm ở vị trí 3. Theo một số phương án, CY là nhóm có công thức



trong đó [L] biểu thị vị trí mà được gắn vào L trong công thức (I); Z^{CY} là N hoặc CH; R* được chọn từ metyl, etyl, isopropyl, CF_3, $-CHF_2$, CH_2F, CF_2CH_3, CH_2CF_3, 1-piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, 4-etyl-1-piperazinyl, xyclopropyl, 1-xyanoxyclopropyl, $-CH_2CN$, $-CHMeCN$, $-CMe_2CN$, OMe, OEt, F, Cl, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NHMe$, và $-CH_2OMe$; và R^{CY} được chọn từ CF_3, OCF_3, t-butyl, $-C(Me)_2CN$, và $-SO_2Me$.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) là công thức này:



trong đó Z^2 là N hoặc CH;

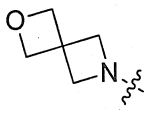
Z^4 là N hoặc CH;

Z^6 là C=O và Z^7 là NR^Q, trong đó R^Q là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng OH, CN, OMe, SO_2Me, hoặc từ 1 đến 3 halogen;

hoặc Z^6 là CH và Z^7 là C-Q;

Z^8 là CH hoặc N (và tốt hơn, nếu Z^8 và Z^2 cả hai không đồng thời là N);

Q được chọn từ H, C_{1-4} alkyl,C_{1-4} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{5-6} heteroaryl, C_{4-7} heteroxycloalkyl, bao gồm morpholin hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm morpholinic nêu trên như các tùy chọn đối với nhân A, cũng như 2-oxa-6-

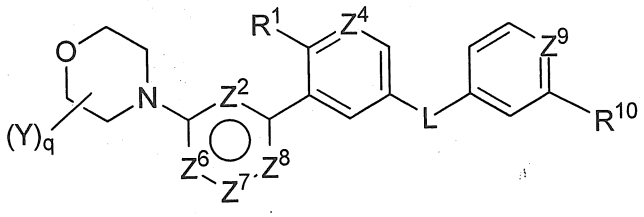


azaspiro[3.3]heptan, chẳng hạn,

và các hệ vòng spiro khác; trong đó, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{5-6} heteroaryl, hoặc C_{4-7} heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ OH, NH_2, CN, OMe, SO_2Me, và NMe_2;

và R_1, Y, q, L, và CY là như đã được xác định đối với công thức (I) hoặc phân nhóm bất kỳ có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức này:



trong đó:

Y là oxo, C_{1-4} alkyl, hoặc $–CH_2T$, khi T được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, -NHC(=O)(C_{1-4} alkyl) và -NHC(=O)-O(C_{1-4} alkyl);

q bằng 0, 1 hoặc 2;

Z^2 là CH hoặc N;

Z^4 là CH hoặc N;

Z^6 là C=O, Z^7 là NR^{20}, và Z^8 là CH;

hoặc Z^6 là N, Z^7 là CR^{21}, và Z^8 là CH;

hoặc Z^6 là N, Z^7 là CR^{22}, và Z^8 là N, với điều kiện Z^2 và Z^8 cả hai không là N;

Z^9 là N hoặc CH;

R^1 là Me hoặc CF_3;

L là –C(=O)NH- hoặc –NH-C(=O)- ;

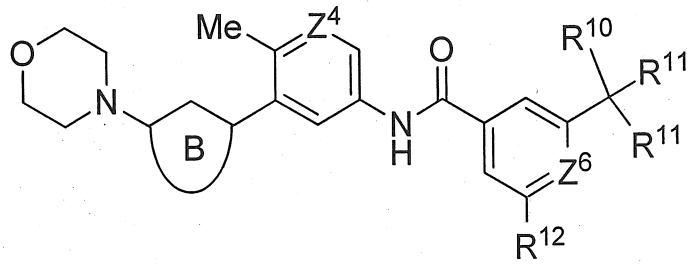
R^{10} được chọn từ C_{1-4}alkyl, -O-C_{1-3} alkyl, -SO_2-C_{1-3} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-3} alkyl, -O-C_{1-3} alkyl, -SO_2-C_{1-3} alkyl, và C_{3-4} xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ halo, CN, Me, CF_3, OH và OMe; và

R^{20}, R^{21}, và R^{22} là mỗi gốc được chọn từ H, C_{1-4} alkyl và C_{4-8} heteroxycloalkyl, trong đó từng nhóm C_{1-4} alkyl và C_{4-8} heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 2 nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, oxo, halo, và –$(CH_2)_{1-2}$Q trong đó Q là OH, C_{1-4} alkoxy, -CN, NH_2, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -SO_2R^3, $NHSO_2R^3$, hoặc $NHC(O)R^3$;

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án cụ thể của các hợp chất này, Z^6 là C=O, Z^7 là NR^{20}, và Z^8 là CH. Theo các phương án này, L là –NH-C(=O)-; theo các phương án khác, L là –C(=O)NH-. Theo một vài phương án trong số các phương án này, Z^4 là N; theo các phương án khác, Z^4 là CH. Theo một vài phương án trong số các phương án này, Z^9 là N; theo các phương án khác, Z^9 là CH. Theo một vài phương án trong số các phương án này, R^{10} là triflometyl. Theo các phương án được ưu tiên của các hợp chất này, R1 là metyl.

Theo phương án cụ thể khác, hợp chất có công thức (I) có công thức này:



trong đó Z^4 là CH hoặc N;

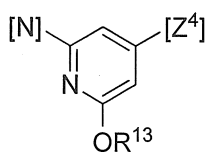
Z^6 là CH hoặc N;

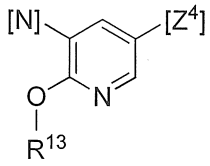
R^{10} được chọn từ F, CN, OH, -OMe, và $-NMe_2$;

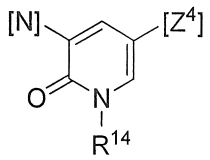
mỗi nhóm R^{11} được chọn một cách độc lập từ H, F, và Me;

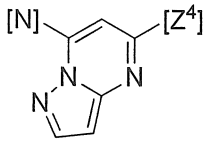
R^{12} được chọn từ H, halo, CF_3, và $–CH_2R^{13}$, trong đó R^{13} được chọn từ F, –OH, -OMe, NH_2, NHMe, NMe_2; và

Nhân B được chọn từ



,


,


và


,

khi [N] biểu thị điểm gắn của nhân B vào nhân morpholin và [Z^4] biểu thị điểm nếu nhân B được gắn vào nhân chứa Z^4;

R^{13} được chọn từ C_{1-4} alkyl, tetrahyđropyranyl, và C_{1-4} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ halo, CN, $-N(R^{15})_2$, và $-OR^{15}$;

R^{14} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ halo, CN, $-N(R^{15})_2$, và $-OR^{15}$; và

mỗi nhóm R^{15} được chọn từ H và Me,

bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất này.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "chất đồng phân quang học" hoặc "chất đồng phân lập thể" để chỉ cấu hình bất kỳ trong số các cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại đối với hợp chất nhất định theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân dị hình. Cần phải hiểu rằng phần tử thế có thể được gắn ở tâm

không đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "không đối xứng" để chỉ các phân tử mà có tính chất không chồng chập lên ảnh của chúng qua gương, trong khi thuật ngữ "phi bất đối xứng" để chỉ các phân tử mà có thể chồng chập với ảnh qua gương của chúng. Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất triệt quang của hợp chất này. "Các chất đồng phân đối ảnh" là cặp chất đồng phân lập thể là ảnh không chồng chập qua gương của nhau. Hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp "triệt quang". Thuật ngữ được dùng để chỉ hỗn hợp triệt quang khi thích hợp. "Các chất đồng phân không đối quang" là các chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai bất đối xứng các nguyên tử, nhưng không là ảnh qua gương của nhau. Hóa học lập thể tuyệt đối được quy định theo hệ Cahn-lngold-Prelog 'R-S'. Nếu hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa học lập thể ở mỗi nguyên tử cacbon không đối xứng có thể được quy định bởi R hoặc S. Các hợp chất được phân giải mà cấu hình tuyệt đối của chúng là chưa biết có thể được chỉ định (+) hoặc (-) tùy theo hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của đường natri D. Một số hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm hoặc trục bất đối xứng và do đó có thể tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, như (R)- hoặc (S)-.

Tùy theo việc lựa chọn các nguyên liệu ban đầu và các quy trình tổng hợp, các hợp chất có thể có mặt ở dạng một trong số các chất đồng phân có thể hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ, như các chất đồng phân quang học tinh khiết, hoặc ở dạng hỗn hợp chất đồng phân, như hỗn hợp chất triệt quang và hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, tùy theo số lượng của nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, bao gồm các hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết quang. Các chất đồng phân quay quang (R)- và (S)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải

bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, phần tử thế có thể là cấu hình E hoặc cấu hình Z trừ khi được nêu cụ thể. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl đã được thế hai lần, phần tử thế xycloalkyl có thể có cấu hình cis hoặc cấu hình trans, trừ khi có quy định khác. Tất cả các dạng hỗ biến cũng được nhằm bao gồm.

Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit hoặc muối bazơ nhờ sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc các nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự chúng. Các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "muối" hoặc "các muối" để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Các muối" bao gồm cụ thể là "các muối dược dụng". Thuật ngữ "các muối dược dụng" để chỉ các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của các hợp chất theo sáng chế và, mà thường không mong muốn không về mặt sinh học hoặc mặt khác.

Các muối cộng axit dược dụng có thể được tạo ra với các axit vô cơ và các axit hữu cơ, ví dụ, axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hyđrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hyđroclorua, clotheophyllonat, xitrat, etanđisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hipurat, hyđroiođua/iođua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, manđelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octađecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hyđrophosphat/đihyđrophosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, sucxinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và các muối trifloaxetat. Danh mục các muối thích hợp bổ sung có thể được thấy, ví dụ, trong tài liệu "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong ấn phẩm "Handbook of Phamarceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Các axit vô cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm, ví dụ, axit clohyđric, axit bromhyđric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các nhóm tương tự.

Các axit hữu cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit manđelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và các nhóm tương tự.

Các muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo ra với các bazơ vô cơ hoặc các bazơ hữu cơ và có thể có các ion trái dấu vô cơ hoặc hữu cơ.

Các ion trái dấu vô cơ đối với các muối bazơ này bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các kim loại từ các cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, ion trái dấu được chọn từ natri, kali, amoni, alkylamoni có một đến bốn nhóm C_1-C_4 alkyl, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; cụ thể là các muối thích hợp bao gồm amoni, kali, natri, các muối của canxi và magie.

Các bazơ hữu cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin đã được thế bao gồm các amin có trong tự nhiên đã được thế, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion kiềm, và các nhóm tương tự. Các amin hữu cơ thích hợp bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, đietanolamin, đietylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Các muối dược dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ 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 phản ứng với dạng axit tự do của các hợp chất này với lượng tỷ lượng của bazơ thích hợp (như hyđroxit Na, Ca, Mg, hoặc K, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho phản ứng với dạng bazơ tự dos của các hợp chất này với lượng tỷ lượng của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này. Nói chung, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat,

tetrahyđrofuran, toluen, clorofom, điclometan, metanol, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được mong muốn, khi có thể áp dụng trong thực tế.

Công thức bất kỳ nêu trong bản mô tả này còn nhằm để biểu thị các dạng không được đánh dấu (tức là các hợp chất, trong đó tất cả các nguyên tử có mặt ở các độ giàu đồng vị tự nhiên, và không được làm giàu về mặt đồng vị) cũng như các dạng được làm giàu về mặt đồng vị hoặc ghi nhãn của các hợp chất. Các hợp chất được làm giàu về mặt đồng vị hoặc đã được đánh dấu có các cấu trúc được thể hiện bằng công thứcs nêu trong bản mô tả này chỉ khác ít nhất một nguyên tử của hợp chất này được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc phân bố nguyên tử lượng mà diễn ra một cách tự nhiên. Các ví dụ về đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất được làm giàu hoặc được đánh dấu theo sáng chế lần lượt bao gồm các đồng vị của hyđro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I. Sáng chế bao gồm các hợp chất khác nhau đã được đánh dấu bằng đồng vị như được xác định trong bản mô tả này, ví dụ, các hợp chất mà trong đó các đồng vị phóng xạ, như ^{3}H và ^{14}C, hoặc các hợp chất mà trong đó các đồng vị không có tính phóng xạ, như ^{2}H và ^{13}C, có mặt ở các mức độ giàu tự nhiên cao hơn đáng kể đối với các đồng vị này. Các hợp chất này đã được đánh dấu bằng đồng vị có thể được dùng trong các nghiên cứu chuyển hóa (bằng ^{14}C), các nghiên cứu động học của phản ứng (bằng, ví dụ, ^{2}H hoặc ^{3}H), các kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật hiện hình, như chụp X quang phát xạ positron (PET) hoặc chụp X quang phát xạ photon đơn theo tính toán (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân phối thuốc hoặc thử nghiệm phân phối mô cơ chất, hoặc trong việc điều trị bệnh theo phương pháp phóng xạ cho các bệnh nhân. Cụ thể, hợp chất ^{18}F hoặc được đánh dấu có thể là đặc biệt mong muốn đối với thử nghiệm PET hoặc thử nghiệm SPECT. được đánh dấu bằng đồng vị các hợp chất có công thức (I) nói chung có thể được điều chế được theo các kỹ thuật thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết hoặc theo các quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong các Ví dụ kèm theo và các phương pháp điều chế bằng cách sử dụng các chất phản ứng đã được đánh

dấu bằng đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã được sử dụng trước đây.

Hơn nữa, việc thế bằng các đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri (tức là ^2H hoặc D) có thể tạo ra ưu điểm về mặt điều trị bệnh tạo ra từ tính ổn định cao hơn trong chuyển hóa, ví dụ, thời gian bán tồn in vivo dài hơn hoặc giảm liều lượng yêu cầu hoặc cải thiện về chỉ số điều trị. Cần phải hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được xem là phần tử thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của như đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố giàu đồng vị" như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỷ lệ giữa mức dư thừa đồng vị và mức dư thừa tự nhiên của đồng vị đã được chỉ định. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế được biểu thị đơteri, thì hợp chất này có yếu tố giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri đã được chỉ định bằng ít nhất 3500 (52,5% kết hợp đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri đã được chỉ định), ít nhất 4000 (60% kết hợp đơteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đơteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đơteri), ít nhất 5500 (82,5% kết hợp đơteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đơteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đơteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đơteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đơteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đơteri).

Các solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm các loại trong đó dung môi của việc kết tinh có thể được thế bằng đồng vị, ví dụ D_2O, d^6-axeton, d^6-DMSO, cũng như các solvat với các dung môi không làm giàu.

Các hợp chất theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (I) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như thể cho và/hoặc thể nhận đối với các liên kết hyđro có thể có khả năng tạo ra các đồng tinh thể có thành phần thích hợp tạo ra các đồng tinh thể. Các đồng tinh thể này có thể được chế biến từ các hợp chất có công thức (I) theo các quy trình tạo ra đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, làm nóng, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc cho tiếp xúc trong dung dịch các hợp chất có công thức (I) với thành phần tạo ra đồng tinh thể trong các điều kiện kết tinh và phân bố các đồng tinh thể được tạo thành bằng cách đó. Thành phần thích hợp tạo

ra các đồng tinh thể bao gồm các thành phần mà đã được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế WO 2004/078163. Do đó sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "chất mang dược dụng" bao gồm dung môi bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, các lớp bao, các chất hoạt động bề mặt, các chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, diệt vi khuẩn các tác nhân, các tác nhân diệt nấm), các chất đẳng trương, sự hấp thụ trì hoãn các tác nhân, các muối, chất bảo quản, thuốc các chất làm ổn định, các chất kết dính, các tá dược, các tác nhân phân rã, các chất làm trơn, các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo vị, chất màu, và các chất tương tự và hỗn hợp của chúng, mà sẽ là hiển nhiên đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Loại trừ phạm vi do chất mang thông thường không tương thích với hoạt chất, việc sử dụng chất mang này trong các hợp phần điều trị bệnh hoặc các dược phẩm được dự tính.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ suy ra phản ứng sinh học hoặc y tế của đối tượng, ví dụ, giảm hoặc việc ức chế enzym hoặc hoạt tính của protein, hoặc làm giảm các triệu chứng, làm thuyên giảm bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn diễn tiến của bệnh, hoặc phòng bệnh, v.v. Theo một phương án không mang tính giới hạn, thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho đối tượng, là hữu hiệu để (1) ít nhất một phần làm thuyên giảm, ức chế, phòng ngừa và/hoặc làm giảm bệnh, hoặc rối loạn hoặc bệnh gián tiếp do kinaza RAF như B-Raf hoặc C-Raf, hoặc liên quan đến hoạt tính của kinaza như B-Raf hoặc C-Raf, hoặc (2) làm thuyên giảm hoặc ức chế hoạt tính của kinaza như B-Raf hoặc C-Raf in vivo.

Theo phương án không mang tính giới hạn khác, thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc nguyên liệu sinh học phi tế bào, hoặc môi trường, là hữu hiệu để ít nhất một

phần giảm hoặc ức chế hoạt tính của kinaza như B-Raf hoặc C-Raf, hoặc ít nhất một phần giảm hoặc làm thuyên giảm triệu chứng hoặc bệnh liên quan đến lượng dư kinaza hoạt tính Raf.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "đối tượng" để chỉ động vật. Thông thường, động vật là là động vật có vú. Ví dụ, đối tượng còn để chỉ các động vật linh trưởng (ví dụ, người, nam hoặc nữ), bò cái, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột to, chuột nhắt, cá, các loại chim và các nhóm tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng là động vật linh trưởng. Theo các phương án cụ thể, đối tượng là người.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "hạn chế", "ức chế" hoặc "áp chế" để chỉ việc giảm hoặc ức chế của bệnh đã cho, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh, hoặc làm giảm đáng kể về hoạt tính gốc của hoạt tính hoặc quy trình sinh học.

Thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này "điều trị", "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" của bệnh hoặc rối loại bất kỳ nêu theo một phương án, nhằm làm thuyên giảm bệnh này hoặc rối loạn (tức là làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh này hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sang của chúng). Theo phương án khác "điều trị", "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" để chỉ làm giảm hoặc cải thiện ít nhất một thông số thực thể bao gồm các thông số mà có thể không thể nhận thấy rõ bởi bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, "điều trị", "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" để chỉ điều biến bệnh này hoặc rối loạn, về mặt thực thể, (ví dụ, làm ổn định cho triệu chứng có thể nhận thấy rõ), về mặt sinh lý, (ví dụ, làm ổn định cho thông số thực thể), hoặc cả hai. Theo phương án khác nữa, "điều trị", "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" để chỉ phòng bệnh hoặc trì hoãn sự tiến triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn này.

Khi được dùng trong bản mô tả này, đối tượng mà "có nhu cầu" điều trị nếu đối tượng đó sẽ có lợi ích về mặt sinh học, về mặt y tế hoặc về chất lượng sống nhờ việc điều trị này.

Thuật ngữ số ít được dùng trong bản mô tả này và các thuật ngữ tương tự được dùng trong ngữ cảnh theo sáng chế (đặc biệt là trong phạm vi trong các điểm yêu cầu bảo hộ) dc dùng để bao hàm cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc dung dịch chứa chỉ rõ khác đi theo ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác rõ ràng là trái với ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ mang tính minh họa (ví dụ, "như") theo sáng chế chỉ để minh họa rõ hơn cho sáng chế và không nhằm để giới hạn phạm vi của sáng chế được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của (các) hợp chất này theo sáng chế có thể có mặt trong triệt quang hoặc chất giàu đồng phân đối ảnh, ví dụ, cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R,S). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh có cấu hình (R)- hoặc (S)-; tức là đối với các hợp chất quay quang, thường ưu tiên sử dụng một chất đồng phân đối ảnh để loại trừ đáng kể chất đồng phân đối ảnh khác. Nếu được, các phần tử thế ở các nguyên tử có các liên kết đôi không no có thể có mặt ở dạng cis- (Z)- hoặc trans- (E)-.

Do đó, như được dùng trong bản mô tả này hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số các chất đồng phân khả thi, các chất đồng phân hình học, các chất đồng phân lập thể quay, các chất hỗ biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, như các chất đồng phân hình học hầu như tinh khiết (cis hoặc trans), các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân quang học (thể đối quang), các chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng. 'Hầu như tinh khiết' hoặc 'hầu như không chứa các chất đồng phân khác' như được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là sản phẩm chứa thấp hơn 5%, và

tốt hơn, nếu thấp hơn 2%, các chất đồng phân khác so với lượng chất đồng phân được ưu tiên, theo trọng lượng.

Các hỗn hợp thu được bất kỳ gồm các chất đồng phân có thể được tách trên cơ sở của các khác biệt về mặt hóa lý của các thành phần, trong các chất đồng phân hình học hoặc các chất đồng phân dị cấu quang học tinh khiết hoặc hầu như tinh khiết, các chất đồng phân không đối quang, các chất triệt quang, ví dụ, theo phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Các chất triệt quang bất kỳ thu được chứa các sản phẩm cuối cùng hoặc các chất trung gian có thể được phân giải thành các thể đối quang học theo các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách muối của chất đồng phân không đối quang của chúng, thu được với axit hoặc bazơ quay quang, và giải phóng hợp chất quay quang có tính axit hoặc tính bazơ. Cụ thể, gốc bazơ do đó có thể được sử dụng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các thể đối quang của chúng, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn của muối được tạo ra với axit quay quang, ví dụ, axit tartric, axit đibenzoyl tartric, axit điaxetyl tartric, đi-O,O'-p-toluoyl axit tartric, axit manđelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm triệt quang cũng có thể được phân giải theo phương pháp sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp (HPLC) bằng cách sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hyđrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được dùng để kết tinh chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể vốn tạo ra hoặc theo thiết kế tạo ra các solvat bằng các dung môi dược dụng (bao gồm nước); do đó, dự định rằng sáng chế bao hàm cả dạng solvat hóa được và các dạng không solvat hóa được. Thuật ngữ "solvat" để chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối dược dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử thường được dùng trong lĩnh vực dược, mà là đã biết là không độc đối với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "hyđrat" để chỉ phức mà phân tử dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối, các hyđrat và các solvat của chúng, có thể vốn tạo ra hoặc theo thiết kế tạo ra các chất đa hình.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng. Dược phẩm có thể được bào chế dành cho đường dùng cụ thể như dùng qua đường miệng, cách dùng ngoài đường tiêu hóa, và dùng qua đường trực tràng, và các nhóm tương tự. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được chuẩn bị ở dạng rắn (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các viên nang, các viên nén, các viên tròn, hạt, bột hoặc viên đặt hậu môn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch, các loại huyền phù hoặc nhũ tương). Các dược phẩm có thể được áp dụng các phương pháp bào chế dược thông thường như tiệt trùng và/hoặc có thể chứa các chất pha loãng trơ thông thường, các tác nhân làm trơn, hoặc các chất đệm, cũng như các tá dược, như chất bảo quản, các chất làm ổn định, các tác nhân thấm ướt, chất nhũ hóas và các dung dịch đệm, v.v.

Nói chung, các dược phẩm đối với các hợp chất có công thức (I) là các viên nén hoặc các viên nang gelatin chứa hoạt chất có công thức (I) cùng với ít nhất một trong số các tá dược dược dụng sau đây:

a) các chất pha loãng, ví dụ, lactoza, đextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;

b) các chất làm trơn, ví dụ, silic đioxit, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc muối canxi của nó và/hoặc polyetylenglycol; cũng như đối với các viên nén

c) các chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat. bột nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyroliđon; nếu muốn

d) các chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi; và/hoặc

e) các chất hấp thụ, các chất tạo màu, các chất tạo vị và các chất làm ngọt.

Viên nén có thể được bao màng hoặc được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, các huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc siro hoặc cồn ngọt. Các dược phẩm nhằm để dùng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để sản xuất dược phẩm và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm các chất tạo ngọt, các tác nhân tạo vị, các tác nhân tạo màu và các chất bảo quản để tạo ra các chế phẩm dược dễ chịu và dễ dùng. Các viên nén có thể chứa hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược dược dụng không độc mà là thích hợp để sản xuất các viên nén. Ví dụ, các tá dược này là các chất pha loãng trơ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các tác nhân nghiền hạt và các chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các tác nhân liên kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và các tác nhân làm trơn, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén không được bao hoặc được bao theo các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong dải dạ dày-ruột non và bằng cách đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài. Ví dụ, chất giải phóng chậm dược chất như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl đistearat có thể được sử dụng. Các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được trình bày ở dạng viên nang gelatin cứngs trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Các dược phẩm tiêm truyền nhất định là dung dịch nước đẳng trương hoặc các loại huyền phù, và viên đặt hậu môn được bào chế một cách có lợi từ các loại nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa

các tá dược, như bảo quản, làm ổn định, tác nhân thấm ướt hoặc tác nhân nhũ hóa, các tác nhân trợ xúc tác dung dịch, các muối để điều tiết áp suất thẩm thấu và/hoặc các dung dịch đệm. Ngoài ra, các dược phẩm này còn có thể chứa các dược chất có giá trị khác. Các dược phẩm này được điều chế theo các phương pháp trộn, nghiền tạo hạt hoặc bao thông thường, lần lượt, và chứa khoảng 0,1% đến 75%, hoặc chứa khoảng 1% đến 50%, hoạt chất.

Các dược phẩm thích hợp để dùng qua da chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Các chất mang thích hợp để phân phối qua da bao gồm các dung môi dược dụng dễ bị hút để hỗ trợ đường dẫn thông qua da của vật chủ. Ví dụ, các thiết bị để dùng qua da là ở dạng băng dán chứa phần lót, nguồn chứa hợp chất này tùy ý với các chất mang, tùy ý hàng rào kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất này trên da của vật chủ ở mức độ định trước và được kiểm soát trong khoảng thời gian kéo dài, và phương tiện để giữ thiết bị này vào da.

Các dược phẩm thích hợp để dùng khu trú, ví dụ, cho da và mắt, bao gồm dung dịch nước, các loại huyền phù, các loại dầu bôi, các loại kem bôi, các loại gel hoặc các chế phẩm xịt, ví dụ, để phân phối nhờ sol khí hoặc phương tiện tương tự. Các hệ phân phối khu trú này đặc biệt thích hợp để dùng qua đường da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, đối với các ứng dụng phòng ngừa trong các loại kem bôi chống nắng, các loại nước xức, thuốc xịt và các nhóm tương tự. Chúng là đặc biệt thích hợp để dùng khu trú, kể cả mỹ phẩm, các chế phẩm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng có thể chứa các chất hòa tan, các chất làm ổn định, các tác nhân làm gia tăng trương lực, các dung dịch đệm và chất bảo quản.

Khi được dùng trong bản mô tả này, việc dùng khu trú còn có thể đi kèm với ứng dụng xông/khí dung hoặc ứng dụng trong mũi. Hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối một cách thuận tiện ở dạng bột khô (riêng rẽ, ở dạng hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp khô với lactoza, hoặc hạt thành phần trộn lẫn, ví dụ, với các phospholipit) từ máy khí dung bột khô hoặc dạng phun sol khí từ vật chứa có áp suất, bơm, xịt, máy phun hoặc máy khí dung, có hoặc không có việc sử dụng chất đẩy thích hợp.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm khan và các dạng liều chứa các hợp chất theo sáng chế như các hoạt chất, do nước có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc thoái biến của một số hợp chất.

Các dược phẩm và các dạng liều khan theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc các thành phần có hàm lượng ẩm thấp và các điều kiện có ít hơi ẩm hoặc các điều kiện có độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho tính khan của nó được duy trì. Do đó, các dược phẩm khan được bao gói bằng cách sử dụng các nguyên liệu đã biết để ngăn ngừa tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được đưa vào trong các kit bào chế thích hợp. Các ví dụ về việc bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lá kim loại bọc kín khí, các chất dẻo, vật chứa liều đơn vị (ví dụ, các lọ nhỏ), gói vỉ thuốc, và gói dải.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm và các dạng liều mà bao gồm một hoặc nhiều tác nhân để làm giảm tốc độ mà hoạt chất là hợp chất theo sáng chế sẽ phân hủy. Các tác nhân này, mà trong bản mô tả này được gọi là "các chất làm ổn định, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, các dung dịch đệm độ pH, hoặc các dung dịch đệm muối, v.v.

Các hợp chất có công thức I ở dạng tự do hoặc ở dạng muối, thể hiện các hoạt tính dược học có giá trị, ví dụ chúng điều biến hoặc ức chế hoạt tính của A-Raf, B-Raf và/hoặc C-Raf như đã được bộc lộ bởi dữ liệu thử nghiệm nêu trong phần tiếp theo, và do đó được biểu thị để điều trị hoặc để sử dụng như các hóa chất phục vụ nghiên cứu, ví dụ như các hợp chất công cụ. Các hợp chất này là đặc biệt hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư được dẫn bởi các đột biến ở chu trình Raf/Raf/MEK/ERK, bao gồm các bệnh ung thư đặc trưng bởi đột biến Raf hoạt hóa như RafV600E, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc tố (ví dụ, u hắc tố ác tính), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy.

Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án trong phạm vi của công thức (I) như được bộc lộ trong bản mô tả này, trong việc điều trị bệnh. Theo phương án khác nữa, việc điều trị là đối với bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế A-Raf, B-Raf hoặc C-Raf. Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh mà có thể điều trị được bằng cách ức chế A-Raf, B-Raf hoặc C-Raf, hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án trong phạm vi của công thức (I) như được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo phương án khác nữa, bệnh này được chọn từ danh mục nêu trên, u hắc tố thích hợp, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, sacôm, các loại u GI như các khối u mô đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy. Phương pháp thường bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc dược phẩm chứa thì hợp chất này cho đối tượng có nhu cầu điều trị đó. Hợp chất này có thể được dùng theo phương pháp thích hợp bất kỳ như đã được bộc lộ trong bản mô tả này, và việc dùng có thể được lặp đi lặp lại ở các khoảng thời gian được chọn bởi thày thuốc điều trị.

Do đó, theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về các hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc. Theo phương án khác nữa, thuốc là để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế A-Raf, B-Raf hoặc C-Raf. Theo phương án khác, bệnh này là bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ danh mục nêu trên, bao gồmu hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, sacôm, các loại u GI như các khối u mô

đỡ dạ dày-ruột, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, và bệnh ung thư tụy.

Dược phẩm hoặc hỗn hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị khoảng 1 đến 1000mg (các) hoạt chất cho đối tượng khoảng 50 đến 70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1 đến 150mg hoặc khoảng 0,5 đến 100mg, hoặc khoảng 1-50mg các hoạt chất. Liều lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất, dược phẩm, hoặc hỗn hợp của chúng, phụ thuộc vào các loại đối tượng, thể trọng, lứa tuổi và tình trạng của cá thể đó, rối loạn bệnh lý này hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng được điều trị. Bác sỹ, thày thuốc hoặc bác sỹ thú y chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu mỗi hoạt chất cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến triển của rối loạn bệnh lý này hoặc bệnh.

Các tính chất của liều lượng nêu trên có thể giải thích các thử nghiệm in vitro và in vivo bằng cách sử dụng theo cách có lợi các động vật có vú, ví dụ, chuột nhắt, chuột to, chó, khỉ hoặc các cơ quan, các mô và các chế phẩm đã được phân lập của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng in vitro ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch nước, và in vivo trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, theo cách có lợi qua đường tĩnh mạch, ví dụ, như huyền phù hoặc trong dung dịch nước. Liều lượng in vitro có thể có nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 3 mol(phân tử gam) và 10 đến 9 mol(phân tử gam). lượng hữu hiệu để điều trị bệnh in vivo có thể thuộc phạm vi tùy theo đường dùng, nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 500mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 1mg/kg đến 100mg/kg.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau khi, một hoặc nhiều đồng tác nhân điều trị (các tác nhân đồng điều trị). Các đồng tác nhân điều trị bệnh thích hợp để dùng theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế của PI3K, các chất ức chế khác của chu trình Raf, paclitaxel, đoxetaxel, temozolomit, các platin, các đoxorubixin, các vinblastin, xyclophosphamit, topotecan, gemxitabin, ifosfamit, etoposit, irinotecan, và các nhóm tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng

riêng rẽ, theo cùng một đường dùng hoặc theo đường dùng khác nhau, hoặc cùng nhau trong cùng dược phẩm như các đồng tác nhân.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và ít nhất một đồng tác nhân điều trị ở dạng chế phẩm kết hợp để dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tục trong việc điều trị bệnh. Theo một phương án, việc điều trị là điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, như bệnh ung thư. Các sản phẩm được cung cấp ở dạng chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và các đồng tác nhân điều trị bệnh khác cùng nhau trong cùng dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) và các đồng tác nhân điều trị bệnh khác ở dạng riêng rẽ, ví dụ ở dạng kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và đồng tác nhân điều trị khác. Tùy ý, dược phẩm có thể chứa chất mang dược dụng, như trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất một gốc trong số các gốc mà chứa hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, kit này chứa bộ phận để duy trì riêng rẽ các dược phẩm này, như vật chứa, chai chia liều, hoặc gói lá kim chia liều. Ví dụ về kit này là gói vỉ thuốc, như thường được dùng để bao gói các viên nén, các viên nang và các nhóm tương tự.

Kit theo sáng chế có thể được sử dụng cho dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng các dược phẩm riêng rẽ với khoảng cách thời gian khác nhau giữa các liều, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng rẽ với nhau. Để hỗ trợ việc tuân thủ, kit này theo sáng chế thường chứa hướng dẫn sử dụng.

Trong các phép điều trị kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và đồng tác nhân điều trị khác có thể được sản xuất và/hoặc được bào chế bởi cùng hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn thế nữa, hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị khác có thể được đưa vào phép điều trị kết hợp: (i) trước khi phát hành sản phẩm hỗn hợp

cho các thày thuốc (ví dụ, trong trường hợp của kit chứa hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị khác này); (ii) do chính các thày thuốc này (hoặc theo hướng dẫn của thày thuốc) ngay trước khi dùng; (iii) ở bản thân các bệnh nhân này, ví dụ trong khi việc dùng liên tục hợp chất theo sáng chế và tác nhân điều trị khác này.

Do đó, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó thuốc được bào chế để dùng với dược chất khác để điều trị bệnh. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng đồng tác nhân điều trị để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, trong đó thuốc được dùng với hợp chất có công thức (I).

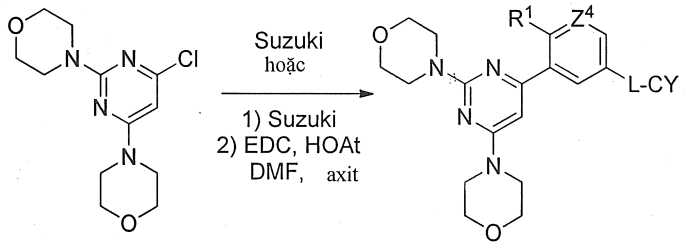
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để dùng với dược chất khác để điều trị bệnh. Sáng chế còn đề xuất đồng tác nhân điều trị để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó đồng tác nhân điều trị khác được điều chế để dùng với hợp chất có công thức (I). Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng với đồng tác nhân điều trị. Sáng chế còn đề xuất đồng tác nhân điều trị để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó đồng tác nhân điều trị khác được dùng với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó bệnh nhân đã được điều trị (ví dụ, trong vòng 24 giờ) bằng dược chất khác để điều trị bệnh. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược chất khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý gián tiếp do B-Raf hoặc C-Raf, trong đó bệnh nhân đã được điều trị (ví dụ, trong vòng 24 giờ) bằng hợp chất có công thức (I).

Phương pháp tổng hợp chung

Các sơ đồ và ví dụ dưới đây thể hiện các phương pháp mang tính minh họa mà hữu dụng để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

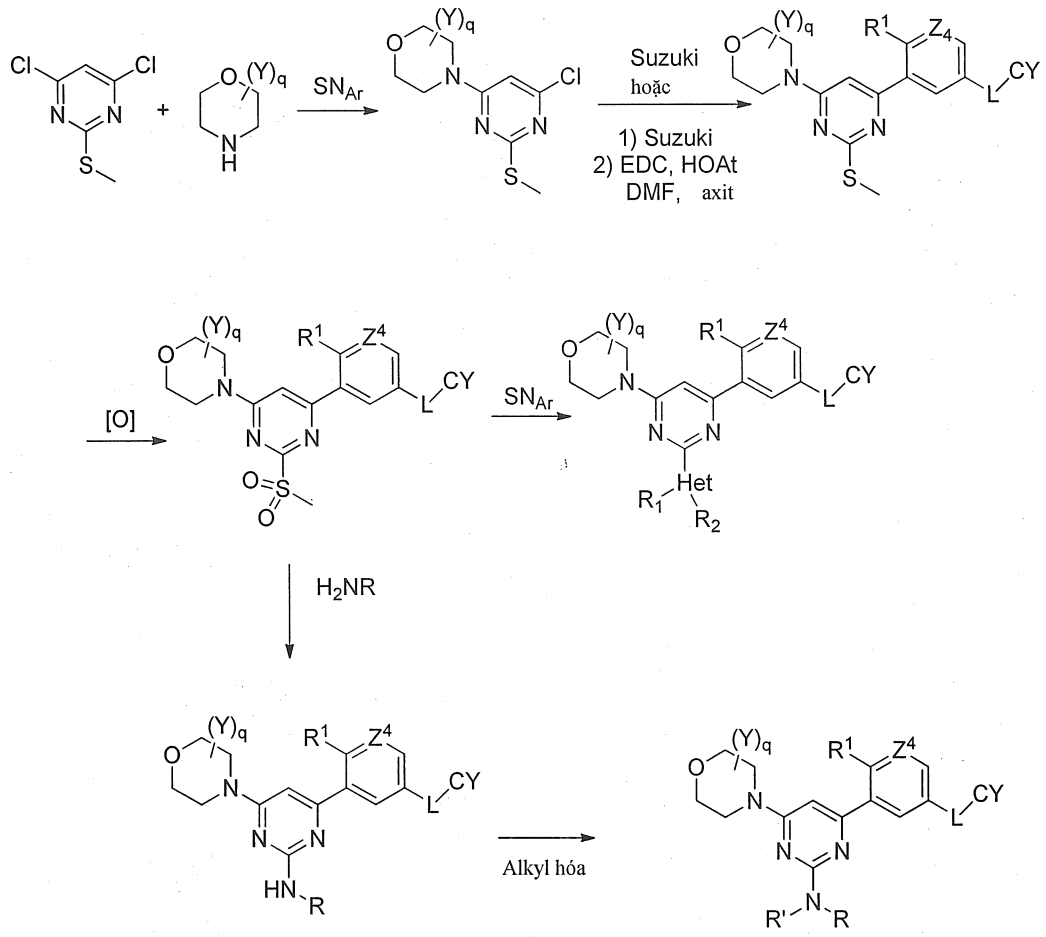
Các hợp chất có công thức (I) nếu nhân B là pyrimiđin có thể được điều chế từ các chất trung gian halopyrimiđin đã biết, đưa nhân C nhờ các phản ứng Suzuki hoặc aryl hóa tương tự. Nhóm –L-CY có thể được gắn vào nhân C trước khi nó được dựng, hoặc amin được bảo vệ có thể có mặt ở vị trí tương ứng với L đối với phản ứng Suzuki, và có thể được chuyển hóa thành nhóm amit liên kết để tạo ra –L-CY sau phản ứng Suzuki.



Sơ đồ 1.

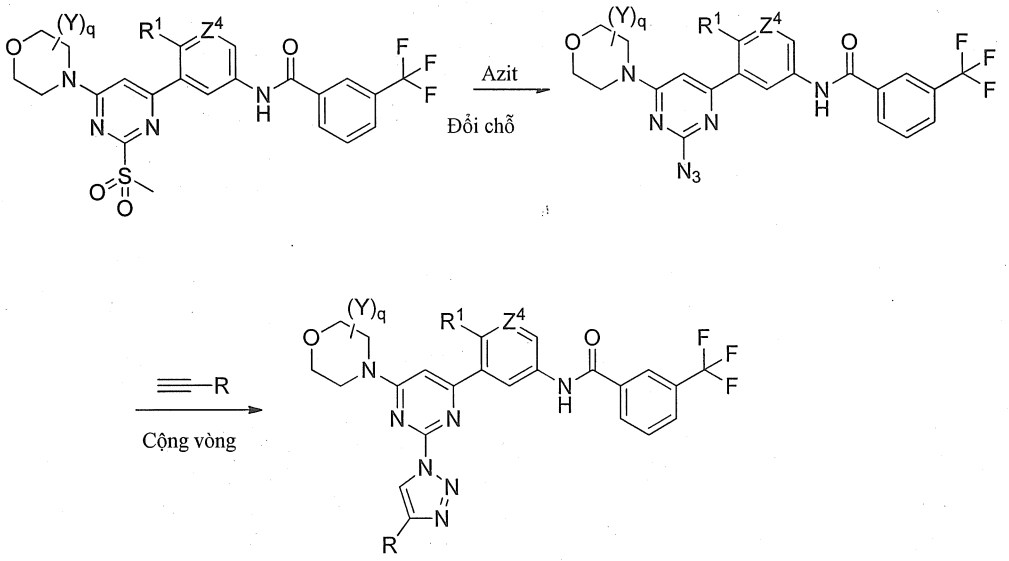
Các hợp chất có các nhóm khác nhau trên nhân B, thay cho hai nhóm morpholin, có thể được điều chế bằng cách sử dụng pyrimiđin được thế thioalky, như sơ đồ minh họa dưới đây. nhóm morpholin có nhân A mong muốn (xem công thức (I)) có thể được gắn vào bằng cách sử dụng hóa học nhóm ái nhân thế thơm, vàphản ứng Suzuki hoặc aryl hóa tương tự có thể được sử dụng để gắn nhân C. Sau đó, nhóm thioalkyl được hoạt hóa về phía đổi chỗ ái nhân nhờ oxy hóa thành nhóm alkylsulfonyl, mà có thể được thay thế bởi các nhóm ái nhân khác nhau.

Sơ đồ 2.

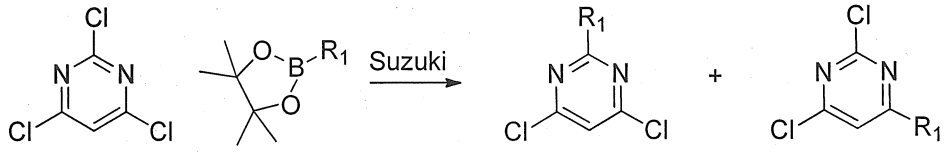


Theo cách khác, việc oxy hóa có thể được thực hiện trước phản ứng Suzuki. Trình tự này có thể được sử dụng để dựng dị vòng hoặc nhóm heteroaryl trên nhân B, hoặc có thể được sử dụng để đưa vào các ái nhân khác như alkoxy, amin hoặc azit ở vị trí này. Sau đó, các ái nhân này được cải biến tiếp như được minh họa bằng ví dụ là aminalkyl hóa (đã nêu trên) hoặc, ví dụ, nếu azit được dùng làm ái nhân, phản ứng cộng vòng có thể được dùng để tạo ra heteroaryl phần tử thế trên nhân B như được thể hiện dưới đây.

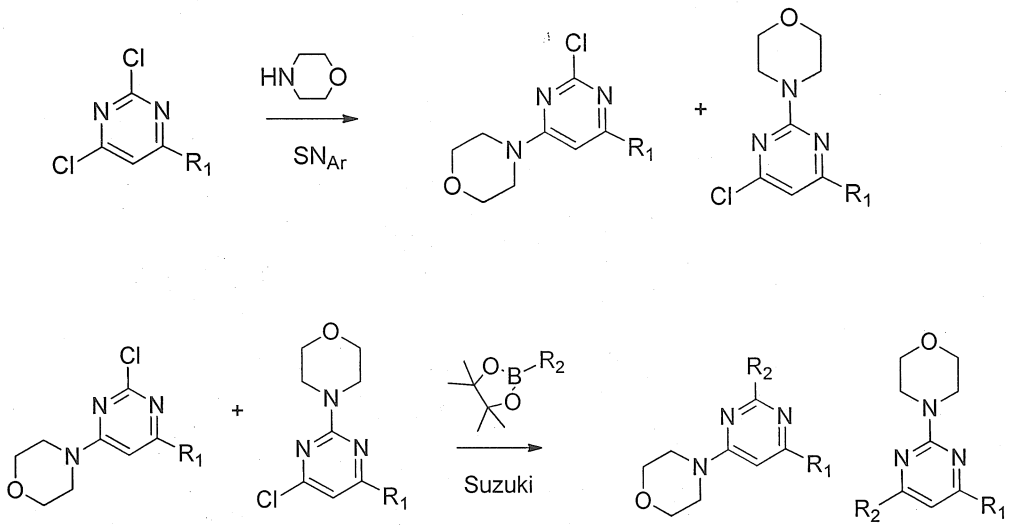
Sơ đồ 3.



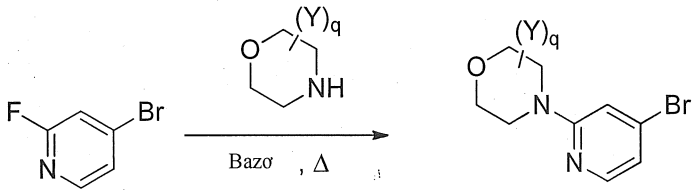
Các hợp chất khác có công thức (I) trong đó nhân B là pyrimiđin có thể được làm bằng 2,4,6-triclopyrimiđin bằng cách bắt đầu với phản ứng Suzuki để đưa vào một nhóm (R_1), tạo ra hỗn hợp gồm các sản phẩm đồng phân, như được thể hiện trên Sơ đồ 4. Sau đó nhân A morpholin có thể được gắn nhờ hóa học ái nhân thay thế thơm, tiếp theo là phản ứng Suzuki khác.



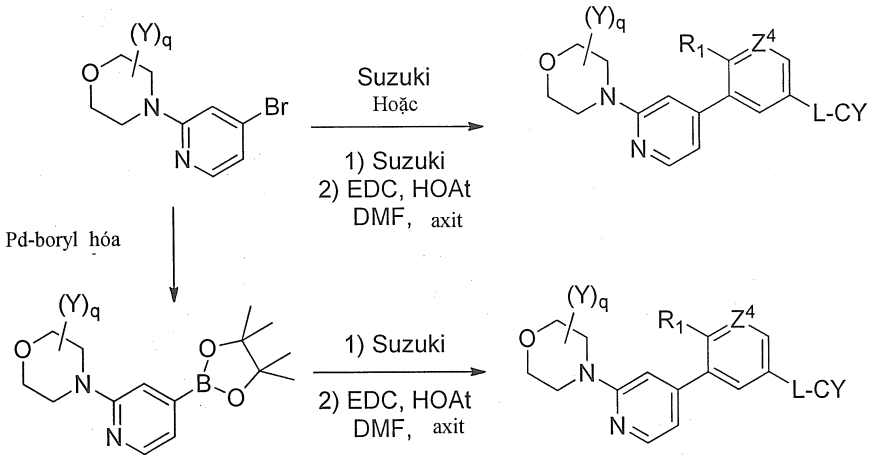
Sơ đồ 4.



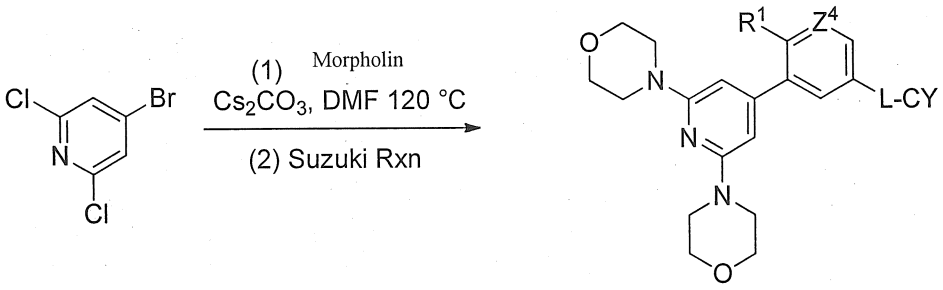
Các hợp chất có công thức (I) trong đó nhân B là pyriđin có thể được tạo thành bởi các phương pháp chung dưới đây, mà tạo ra các chất đồng phân pyriđin khác nhau. Các brom-flopyriđin cho phép sử dụng có lựa chọn nhóm ái nhân thế thơm và phản ứng Suzuki hoặc hóa học aryl hóa tương tự.



Sơ đồ 5a.

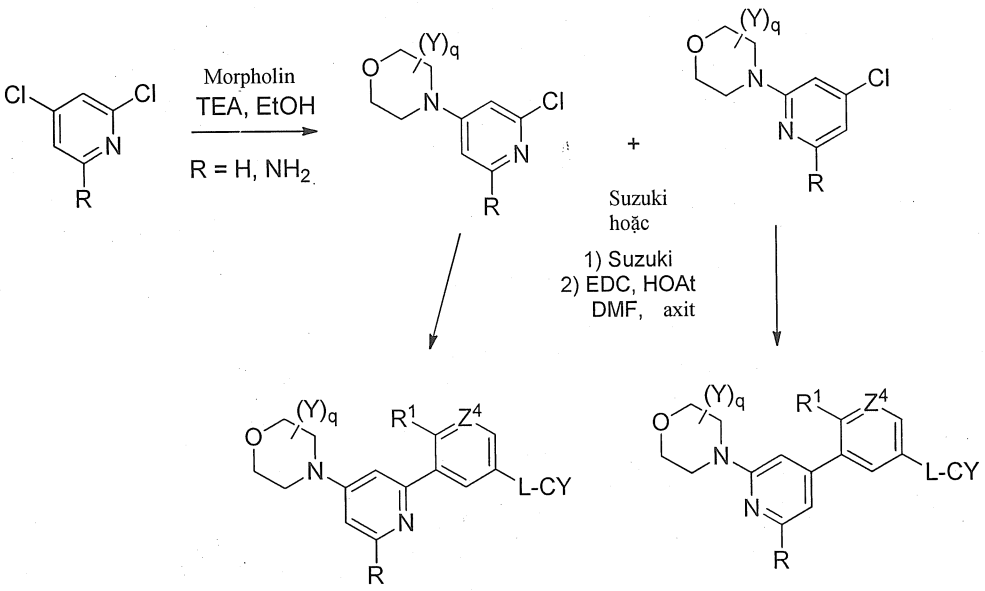


Sơ đồ 5b.

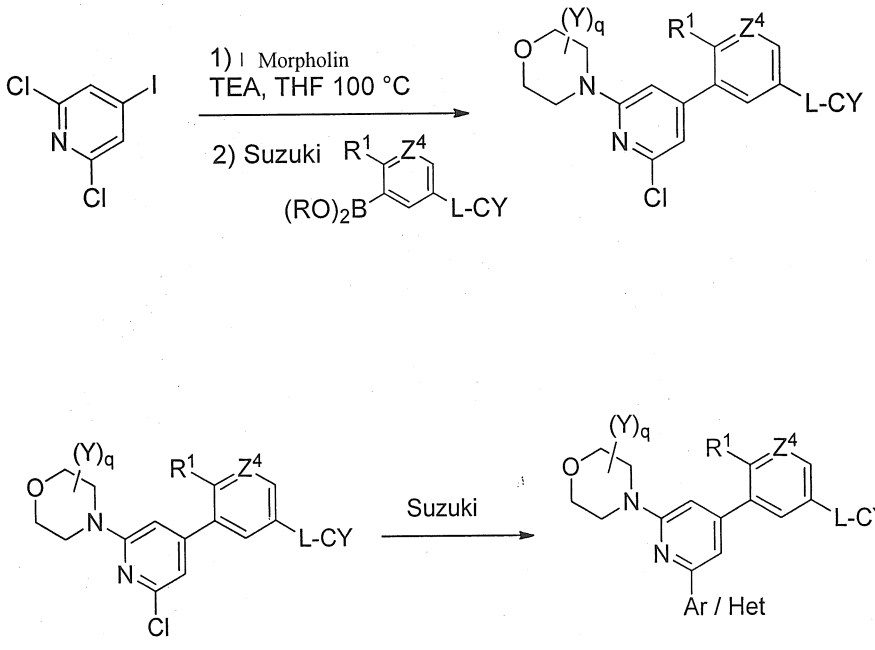


Các phần tử thế khác nhau có thể được đưa lên trên các hợp chất nhân B pyriđinyl bằng cách đưa chỉ một morpholin tùy ý được thế trên 2,4,6-trihalopyriđin, sau đó lần lượt thay thế hai halogen khác bằng các nhóm thích hợp như được minh họa các sơ đồ dưới đây. Sơ đồ 6 minh họa việc đưa nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl trên nhân B, bằng cách sử dụng hóa học Suzuki; Sơ đồ 7 minh họa việc sử dụng hóa học ái nhân thay thế thơm để đưa vào các phần tử thế ái nhân khác như các amin, nhóm alkoxy, và các nhóm alkylthio.

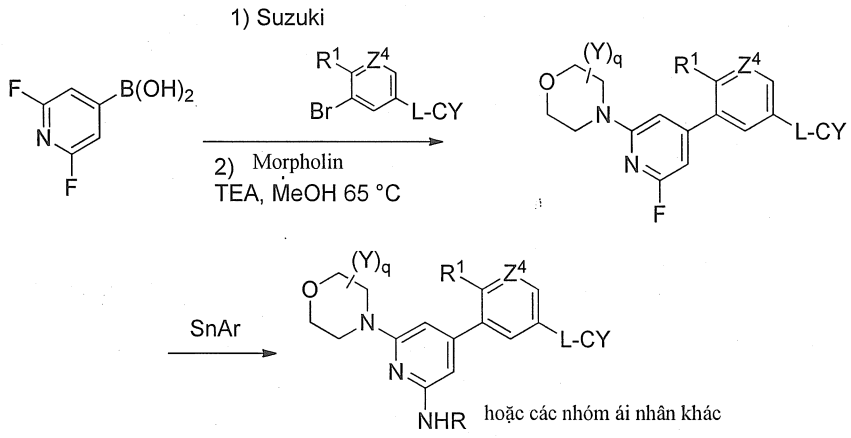
Sơ đồ 6.



Sơ đồ 7.

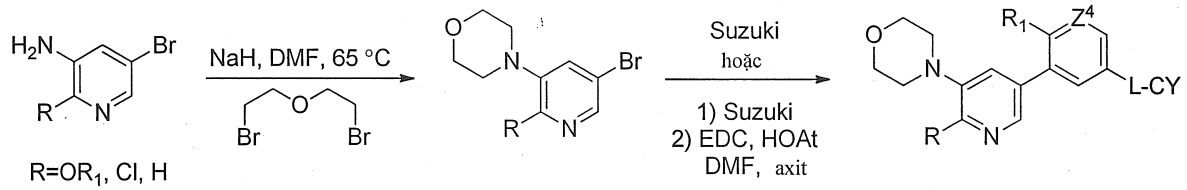


Sơ đồ 8.

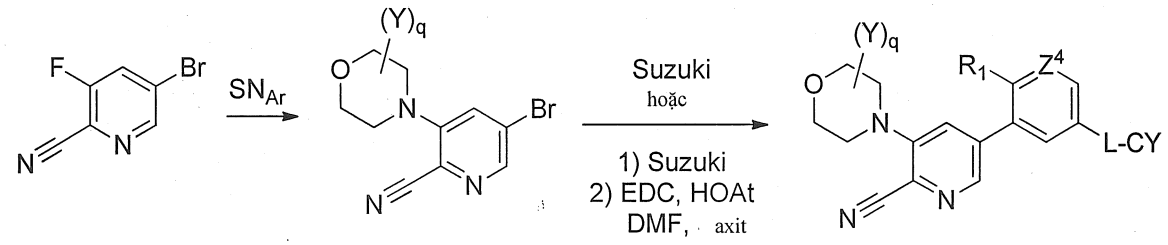


Các sơ đồ thể hiện các cách bổ sung để tạo ra các hợp chất nếu nhân B là pyriđin, như được thể hiện bởi các ví dụ dưới đây.

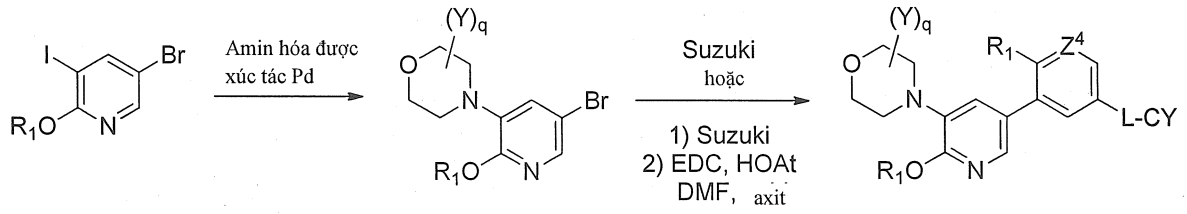
Sơ đồ 8a.



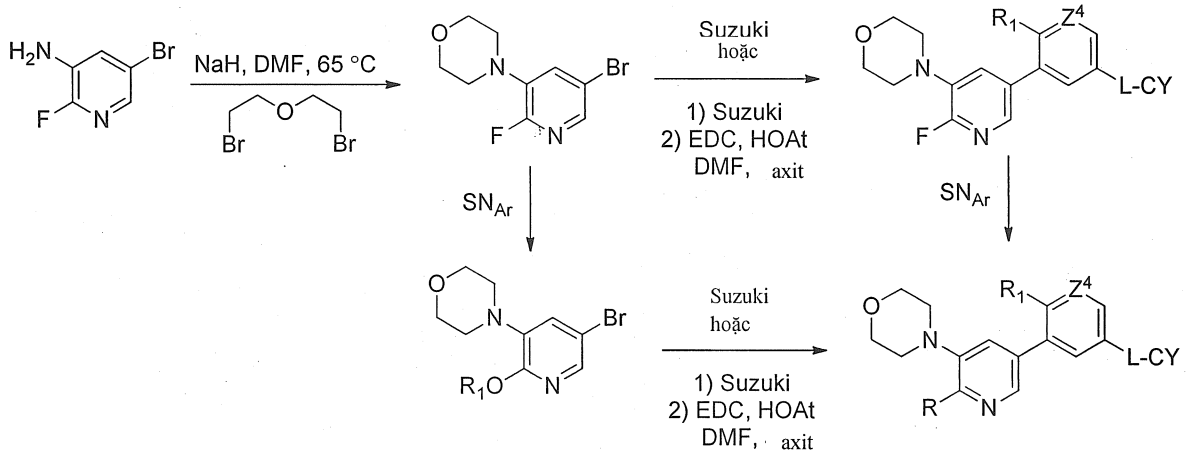
Sơ đồ 8b.



Sơ đồ 8c.

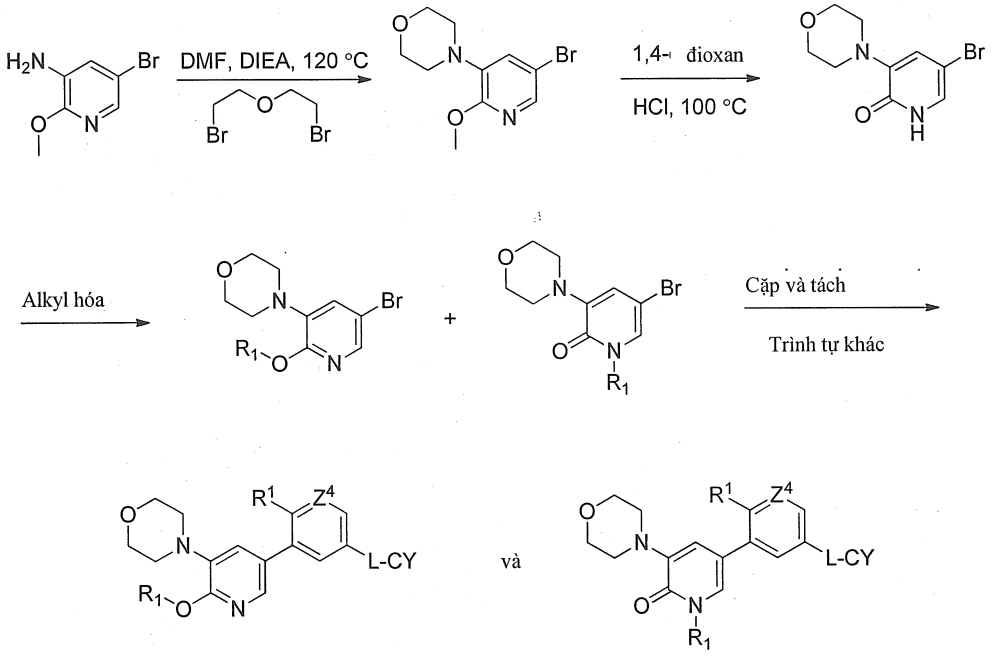


Sơ đồ 8d.



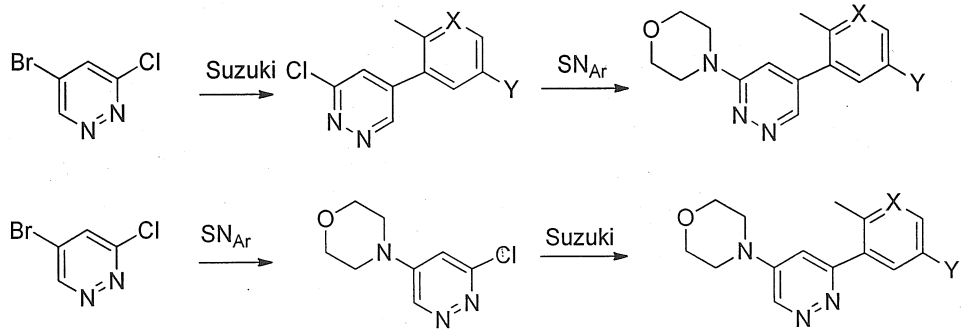
Sơ đồ minh họa đường lối chung để tổng hợp hợp chất có công thức (I) trong đó nhân B là pyriđon. Trình tự còn tạo ra các hợp chất có công thức nhân B có pyriđin được thế alkoxy (I).

Sơ đồ 9.



Các hợp chất có công thức (I) trong đó nhân B là pyriđazin có thể được tạo ra tương tự, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu pyriđazin đã pyriđazin đã biết với thơm các phản ứng nhóm ái nhân thế để gắn nhân A (và/hoặc các phần tử thế khác trên nhân B), và hóa học Suzuki để gắn nhân C.

Sơ đồ 10.



Muối của các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một nhóm tạo ra muối có thể được điều chế theo cách mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, các muối của các hợp chất theo sáng chế có các nhóm axit có thể được tạo ra, ví dụ, nhờ các hợp chất điều trị bệnh với các hợp chất kim loại, như các muối kim loại kiềm của thích hợp axit hữu cơ carboxyclic, ví dụ muối natri của axit 2-etylhexanoic, với các hợp chất kim loại kiềm hữu cơ hoặc kim loại kiềm thổ, như các hyđroxit tương ứng, các cacbonat hoặc các cacbonat hyđro, như natri hoặc kali hyđroxit, cacbonat hoặc hyđro cacbonat, với các hợp chất canxi tương ứng hoặc với amoniac hoặc amin hữu cơ thích hợp, lượng tỷ lượng hoặc tốt hơn, nếu chỉ có lượng dư nhỏ của tác nhân tạo muối này được sử dụng. Các muối cộng axit của các hợp chất theo sáng chế thu được theo thông lệ, ví dụ nhờ các hợp chất điều trị bệnh bằng axit hoặc chất phản ứng anion trao đổi thành thể rắn ở mức thích hợp. Các muối bên trong của các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm tạo muối axit và bazơ, ví dụ mhóm không lau bànvà nhóm không có amin, có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách làm trung tính các muối, như các muối cộng axit, đến điểm đẳng điện, ví dụ bằng các bazơ yếu, hoặc bằng cách xử lý bằng các chất trao đổi ion.

Các muối có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tự do theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các muối kim loại amoni có thể được chuyển đổi, ví dụ, bằng cách xử lý nhờ các axit, và các muối cộng axit, ví dụ, bằng cách xử lý nhờ tác nhân cơ bản thích hợp.

Hỗn hợp của các chất đồng phân mà có thể thu được theo sáng chế có thể được tách theo cách mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết thành từng chất đồng phân; ví dụ, các chất đồng phân không đối quang có thể được tách, bằng cách phân chia vào dung môi hỗn hợp nhiều pha, kết tinh lại và/hoặc tách sắc ký, ví dụ, trên silicagel hoặc nhờ ví dụ sắc ký lỏng ở áp suất trung bình trên pha đảo cột, và ví dụ, các chất triệt quang có thể được tách bằng cách tạo ra các muối nhờ các chất phản ứng tạo ra muối tinh khiết quang và tách hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối

quang mà có thể thu được bằng cách này, ví dụ, theo cách kết tinh phân đoạn, hoặc theo phương pháp sắc ký trên các cột nguyên liệu quay quang.

Các chất trung gian và các sản phẩm cuối cùng có thể được gia công và/hoặc được tinh chế theo các phương pháp chuẩn, ví dụ bằng cách sử dụng các phương pháp sắc ký, các phương pháp phân phối, phương pháp tái kết tinh, và các phương pháp tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa thành thành các hợp chất và chất trung gian khác theo các phương pháp thường là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thuật ngữ được dùng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ khi có định nghĩa khác. Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này:

DAST	(đietylamino)sulfurtriflorua
DCM	Điclometan
DIAD	điisopropylazođicarboxylat
DIEA	điisopropyletylamin
DMA	Đimetylaxetamit
DMAP	4-đimetylaminopyriđin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	*N,N*-đimetylformamit
DPPF	1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen
EDC	1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua
EtOAc	etyl axetat

EtOH	Etanol
HOAT	Hyđroxyazabenzotriazol
HOBt	Hyđroxybenzotriazol
K_2CO_3	Kali cacbonat
MeCN	Axetonitril
$MgSO_4$	Magie sulfat
MeOH	Metanol
Na_2CO_3	natri cacbonat
NaCl	Natri clorua
$NaHCO_3$	natri bicacbonat
NBS	*N*-bromsucxinimit
NMP	*N*-metyl-2-pyroliđon
$Pd_2(dba)_3$	Tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphospin)palađi(0)
Pd(dppf)Cl_2-DCM	Sản phẩm cộng điclo-(1,2-bis(điphenylphosphino)etan)-Palađi(II) – điclomothetan
RT hoặc rt	nhiệt độ trong phòng
TBDMSCl	tert-butylđimetylsilylclorua
TEA	Trietylamin
THF	tetrahyđrofuran

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm để minh họa sáng chế và không nên được hiểu là giới hạn nó. Nhiệt độ được tính theo độ bách phân. Nếu không có quy định khác, tất cả

làm bay hơi được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, thường là nằm trong khoảng từ 15mm Hg và 100mm Hg (= 20 đến 133 mbar). Cấu trúc của các sản phẩm cuối cùng, các chất trung gian và nguyên liệu ban đầu được xác nhận theo các phương pháp phân tích chuẩn, ví dụ, các đặc tính vi phân tích và các đặc tính quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Các chữ viết tắt được sử dụng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phép phân tích quang phổ khối được thực hiện trên các dụng cụ LCMS: Waters System (Acuity UPLC và quang phổ kế khối lượng Micromass ZQ; Cột: Acuity HSS C18 1,8-micron, 2,1 x 50mm; gradien: 5 đến 95% axetonitril trong nước bằng 0,05% TFA trong khoảng thời gian 1,8 phút ; lưu tốc 1,2ml/phút; phạm vi phân tử lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 1500; điện áp nón 20 V; nhiệt độ cột 50°C). Tất cả khối lượng được thông báo như khối của các ion gốc có thêm proton.

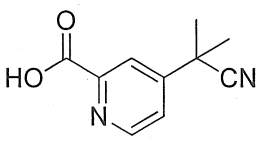
Phép cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance - NMR) được thực hiện trên một vài hợp chất trong số các hợp chất bằng thiết bị Varian 400 MHz NMR (Palo Alto, CA). Tham chiếu quang phổ là TMS hoặc hóa học dịch chuyển đã biết của dung môi.

Tất cả nguyên liệu ban đầu, các khối xây, các chất phản ứng, các axit, các bazơ, các tác nhân loại nước, các dung môi, và các chất xúc tác được dùng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế đều có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết vì các ví dụ sau.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cùng với các phương pháp đã được bộc lộ trong bản mô tả này, bắt đầu với các nguyên liệu đã biết.

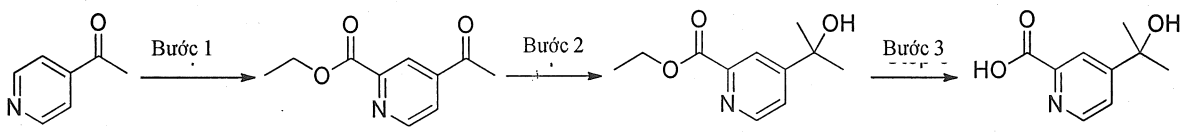
Các quy trình tổng hợp một số chất trung gian được liệt kê trong phần này, tiếp theo là phần mô tả về phương pháp tổng hợp của các ví dụ về hợp chất có công thức (I).

Tổng hợp axit 4-(2-xyanopropan-2-yl) picolinic



Isobutyronitril (3,2 đương lượng) và LiHMDS (dung dịch chứa 1M trong THF, 3,1 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa axit 4-clopicolinic (1,0 đương lượng) trong THF (0,95M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong thời gian 10 phút trong lò vi sóng. Dung dịch đã được làm lạnh được tôi bằng amoni clorua bão hòa và axit hóa bằng 6N HCl đến độ pH= 4. Dung dịch này được chiết bằng IPA/Clorofom (theo tỷ lệ 1:3) ba lần. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra axit 4-(2-xyanopropan-2-yl) picolinic ở 72% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,71 (s, 6 H) 7,76 (dd, *J*=5,48, 1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS *m/z* (M+H) = 190,9, thời gian lưu = 0,31 phút.

Tổng hợp axit 4-(2-hyđroxypropan-2-yl) picolinic



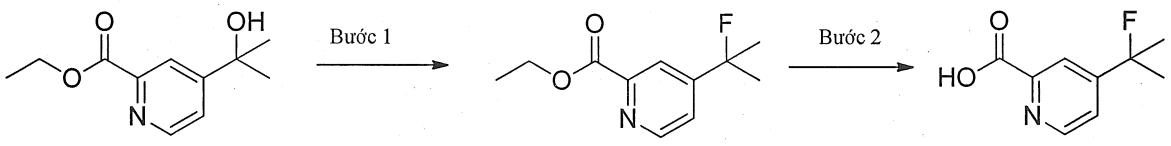
Bước 1: H_2O_2 (10 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa etyl 2-oxopropanoat (15 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp lạnh (còn được khuấy ở 0°C) được đưa bằng ống dò vào trong hỗn hợp gồm 1-(pyriđin-4-yl)etanon (1,0 đương lượng), H_2SO_4 (1,0 đương lượng) và $FeSO_4,7H_2O$ (10 đương lượng) trong DCM/nước (15:1, 0,08 M) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút nữa. Lớp nước được chiết bằng DCM và các lớp DCM hữu cơ kết hợp được rửa bằng 5% natri sulfit, nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (ISCO, 0% đến 60% EtOAc/heptan) tạo ra etyl 4-axetylpicolinat ở 46% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 193,9, thời gian lưu = 0,51 phút.

Bước 2: Etyl 4-axetylpicolinat (1,0 đương lượng) được hòa tan trong THF (0,1 M) và dung dịch được làm lạnh đến – 78°C. Metyllithi (1,2 đương lượng) được bổ sung trong khoảng thời gian 5 phút và hỗn hợp này được khuấy ở – 78°C trong thời gian 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá và chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 100% etyl axetat/heptan) để tạo ra etyl 4-(2-hyđroxypropan-2-yl) picolinat ở 47% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 210,2, thời gian lưu = 0,43 phút.

Bước 3: LiOH (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-(2-hyđroxypropan-2-yl) picolinat (1,0 đương lượng) trong THF (0,13M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ hầu hết THF và cặn được trung hòa bằng dung dịch HCl 6N đến độ pH=3. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và MeCN, sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp thu được axit 4-(2-hyđroxypropan-2-yl) picolinic chứa 3,0 đương lượng LiCl. LCMS *m/z* (M+H) = 181,9, thời gian lưu = 0,18 phút.

Tổng hợp axit 4-(2-flopropan-2-yl) picolinic

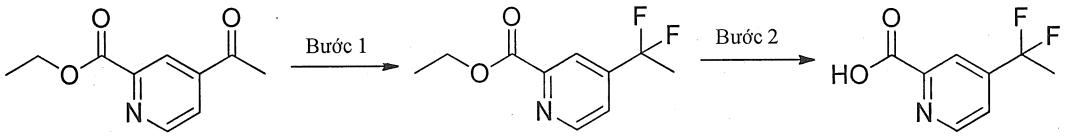


Bước 1: DAST (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-(2-hyđroxypropan-2-yl) picolinat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1 M) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ

trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. LC-MS cho thấy rằng việc chuyển đổi đã hoàn thành. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra etyl 4-(2-flopropan-2-yl) picolinat ở hiệu suất 98%. LCMS *m/z* (M+H) = 211,9, thời gian lưu = 0,69 phút.

Bước 2: LiOH (3,8 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-(2-flopropan-2-yl) picolinat (1,0 đương lượng) trong THF (0,19 M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ hầu hết THF và cặn được trung hòa bằng dung dịch HCl 6N đến độ pH=3 và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra axit 4-(2-flopropan-2-yl) picolinic ở 71% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 183,9, thời gian lưu = 0,32 phút.

Tổng hợp axit 4-(1,1-đifloetyl) picolinic

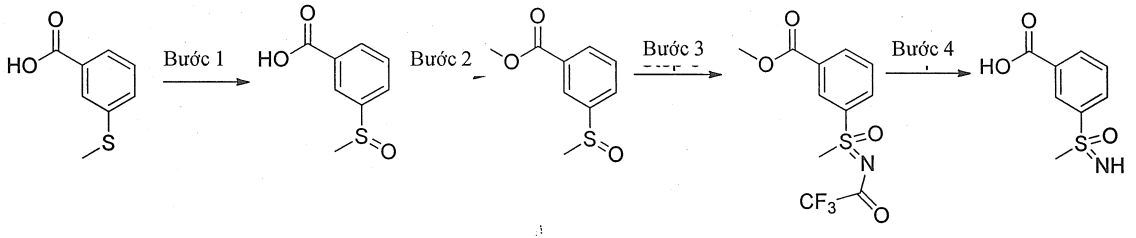


Bước 1: dung dịch chứa etyl 4-axetylpicolinat (1,0 đương lượng) trong 1,0 đương lượng DeoxoFluor (50% trong toluen) được khuấy trong thời gian 12 giờ ở 85°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch NaCl bão hòa. Hỗn hợp trong nước này được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được sấy khô, và chất liệu thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột sử dụng hệ ISCO (heptan-EtOAc) để tạo ra etyl 4-(1,1-đifloetyl) picolinat ở 72 % hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 216,1, thời gian lưu = 0,70 phút.

Bước 2: LiOH (3,9 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-(1,1-đifloetyl) picolinat (1,0 đương lượng) trong THF (0,2 M). Hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ hầu hết THF và cặn được trung hòa bằng HCl 6N đến độ pH=3 và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra axit 4-(1,1-difloetyl) picolinic ở hiệu suất 86%. LCMS *m/z* (M+H) = 187,9, thời gian lưu = 0,41 phút.

Tổng hợp axit 3-(S-metylsulfonimiđoyl) benzoic



Bước 1: Dung dịch chứa $NaIO_4$ (1,0 đương lượng) trong nước (0,11 M) được điều chế và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy chứa axit 3-(metylthio) benzoic (1,0 đương lượng) trong MeOH (0,11 M) ở 0°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 25°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. LCMS thể hiện khoảng 20% việc chuyển hóa sạch, hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp tiếp tục được khuấy ở 25°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, bánh lọc được rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô đến chất rắn màu quả đào và thu được axit 3-(metylsulfinyl) benzoic với hiệu suất định lượng.LCMS (*m/z*) (M+H) = 185,1, thời gian lưu = 0,35 phút.

Bước 2: CDI (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(metylsulfinyl) benzoic (1,0 đương lượng) trong THF (0,2 M) ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, MeOH (8,0 đương lượng) được bổ sung vào và phản ứng được làm nóng trong một thời gian ngắn đến gần hồi lưu và sau đó được giảm nhiệt độ về đến nhiệt độ trong phòng. LCMS thể hiện khoảng việc chuyển hóa gần sạch, hoàn toàn thành sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng được rót lên hỗn hợp dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, dung dịch HCl loãng, và nước muối lần nữa, và sau đó được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn thô

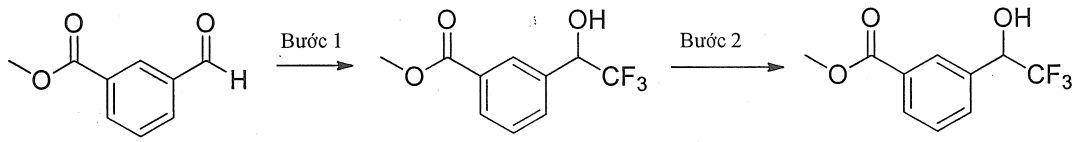
được tinh chế nhờ sắc ký cột cực nhanh Grace trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% EtOAc građien. Các phân đoạn sản phẩm rửa giải quanh 75% EtOAc và cô để tạo ra metyl 3-(metylsulfinyl) benzoat ở dạng dầu màu vàng nhạt ở 70% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,65 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 198,9, thời gian lưu = 0,47 phút.

Bước 3: 2,2,2-trifloaxetamit (2,0 đương lượng), MgO (4,0 đương lượng), rođi(II) axetat đime (0,05 đương lượng), và điaxetoxyiođobenzen (1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(metylsulfinyl) benzoat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1 M) ở 25°C trong khí quyển Ar và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. LCMS thể hiện tiêu thụ gần hết nguyên liệu ban đầu và chuyển hóa sạch thành sản phẩm (M+1=310, R_t=0,76). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa bằng DCM, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột cực nhanh Grace trên silicagel, rửa giải bằng heptan và 0% đến 75% EtOAc građien. Các phân đoạn sản phẩm rửa giải quanh 40% EtOAc và cô để tạo ra metyl 3-(S-metyl-N-(2,2,2-trifloaxetyl)sulfonimiđoyl) benzoat với hiệu suất 90% ở dạng dầu không màu,1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,50 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 7,78 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 1 H) 8,41 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 310,0, thời gian lưu = 0,76 phút.

Bước 4: LiOH (2M trong nước) (3,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa metyl 3-(S-metyl-N-(2,2,2 trifloaxetyl)sulfonimiđoyl) benzoat (1,0 đương lượng) trong THF và MeOH (theo tỷ lệ 2:1, 0,09 M) ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ. LCMS thể hiện tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu và chuyển hóa sạch thành sản phẩm. Hầu hết THF/MeOH được loại bỏ bằng cách cô và sau đó hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M. Sản phẩm có thể không chiết được từ trong nước bằng các dung môi hữu cơ, nên lớp nước có tính axit được pha loãng bằng một vài axetonitril và sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra axit 3-(S-metylsulfonimiđoyl) benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng mà chắc chắn chứa khoảng 3,5 đương lượng LiCl. Sản phẩm này đạt 99% hiệu suất theo tính

toán của sản phẩm mong muốn. LCMS (*m/z*) (M+H) = 199,9, thời gian lưu = 0,25 phút

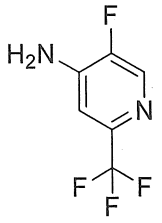
Tổng hợp axit 3-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl) benzoic



Bước 1: Trimetyl(triflometyl)silan (1,3 đương lượng) và xezi florua (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metylformylbenzoat (1,0 đương lượng) trong THF (0,3M) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ và hỗn hợp này được xử lý bằng siêu âm trong thời gian 30 phút để khơi mào phản ứng, mà được biểu thị bằng hình thức bên ngoài có màu vàng nhạt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó HCl (trong nước) (1M) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy tiếp trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, rửa (dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm được tinh chế theo ISCO và rửa giải bằng 0% đến 70% etyl axetat trong heptan để tạo ra metyl 3-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl) benzoat ở 81% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234,9, thời gian lưu = 0,74 phút.

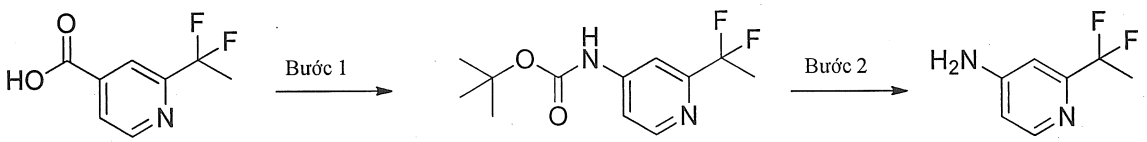
Bước 2: Lithi hyđroxit (5,0 đương lượng, 2M dung dịch nước) được bổ sung vào metyl 3-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl) benzoat (1,0 đương lượng) trong axetonitril và nước (theo tỷ lệ 2:1, 0,001M) ở 0°C và sau đó hỗn hợp này được đưa về nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng etyl axetat để tạo ra axit 3-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl) benzoic ở 91% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 219,1, thời gian lưu = 0,3 phút.

Tổng hợp 5-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-amin



2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong ACN (0,06). Flo được chọn (2,2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung để tôi phản ứng, phân bố bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được cô đến khô và tinh chế theo sắc ký cực nhanh ISCO (0% đến 70% etyl axetat trong heptan) để tạo ra 5-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-amin ở 23% hiệu suất,1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 4,52 (br. s., 2 H) 6,97 - 7,16 (m, 1 H) 8,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).

Tổng hợp 2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-amin

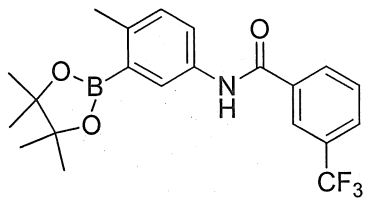


Bước 1: Điphenyl phosphoryl azit (1,8 đương lượng), t-butyl alcohol (6,0 đương lượng), và TEA (1,8 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,3M). Rxn được loại khí trong 1 phút, sau đó được đun nóng ở 110°C trong 3,0 giờ. Đioxan được làm bay hơi trong chân không, và cặn được phân bố giữa EtOAc và 10% axit xitric. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Chất thô được nạp vào silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (ISCO, 0% đến 50% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn tinh khiết được

kết hợp và cô để tạo ra tert-butyl (2-(1,1-đifloetyl) pyriđin-4-yl)carbamat ở 44% hiệu suất ở dạng dầu trong. LCMS (*m/z*) (M+H) = 259, thời gian lưu = 0,68.

Bước 2: TFA (10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-yl)carbamat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,25M) và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không, và cặn được đưa vào DCM và được đẩy qua cột cacbonat để loại bỏ muối TFA, cột này được rửa vài lần bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được cô để tạo ra 2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-amin ở 54% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 158,9, thời gian lưu = 0,29.

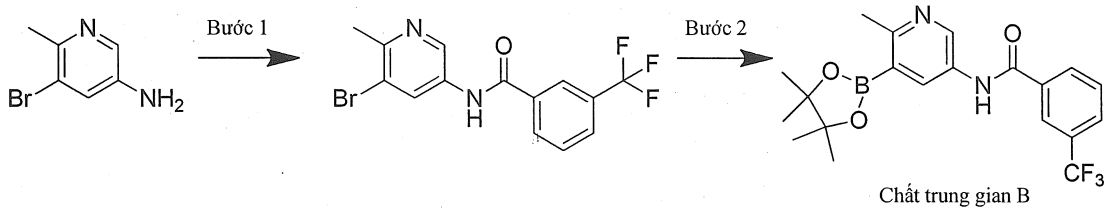
Tổng hợp N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Chất trung gian A

3-triflometylbenzoylclorua (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong THF (0,1 M) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt ở hiệu suất 96%. LCMS (*m/z)* (M+H) = 406,2, thời gian lưu = 1,24 phút.

Tổng hợp N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit

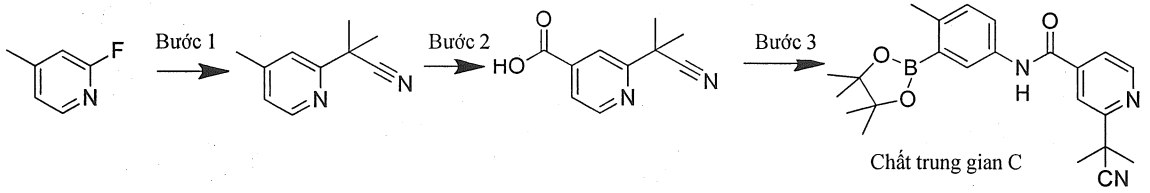


Chất trung gian B

Bước 1: DIEA (1,00 đương lượng) và 3-(triflometyl)benzoyl clorua (1,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,4 M dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyriđin-3-amin (1,00 đương lượng) trong DCM. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-(5-brom-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng rắn màu trắng đục ở hiệu suất 98%. LCMS *(m/z)* (M+H) = 359,0/361,0, thời gian lưu = 0,86 phút.

Bước 2: Bis(pinacolato)đibo (1,50 đương lượng), kali axetat (2,00 đương lượng) và $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ sản phẩm cộng (0,10 đương lượng) được bổ sung vào 0,27 M dung dịch N-(5-brom-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,00 đương lượng) trong 1,4-đioxan. Phản ứng được bức xạ ở 120°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua xelit. Dịch lọc được cô để tạo ra N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit như chất rắn dính màu nâu sẫm với hiệu suất định lượng. LCMS *(m/z)* (M+H) = 325,0, thời gian lưu = 0,59 phút.

<u>Tổng hợp 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit</u>



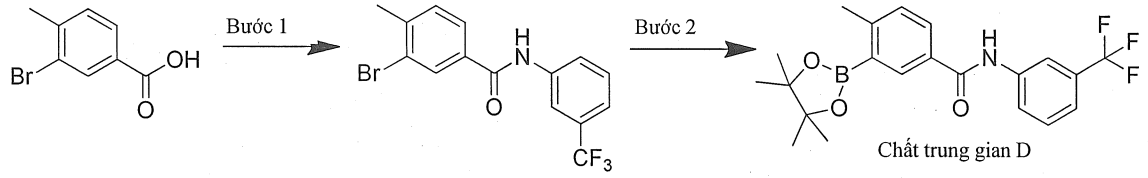
Chất trung gian C

Bước 1: KHMDS (1,2 đương lượng) trong toluen được đưa bằng ống dò vào hỗn hợp gồm 2-flo-4-metylpyriđin (1,0 đương lượng) và isobutyronitril (4,0 đương lượng). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ tại thời điểm đó phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng NH_4Cl (trong nước), chiết bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được dùng trong bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 161,1, thời gian lưu = 0,48 phút.

Bước 2: Kali permanganat (6,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-metyl-2-(4-metylpyriđin-2-yl)propannitril (1,0 đương lượng) trong nước (0,38 M). Hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng 2 M HCl đến độ pH=4 và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. LC-MS thể hiện chất rắn màu vàng thô vẫn chứa 15% điaxit. Hoà tan lại chất rắn thô trong EtOAc và rửa bằng nước có tính axit (độ pH =4). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra chất rắn màu trắng đục. Không còn điaxit sót lại. Hỗn hợp được dùng trong bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 191,0, thời gian lưu = 0,53 phút.

Bước 3: EDC (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng), axit 2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinic (1,2 đương lượng), HOAt (1,3 đương lượng) trong DMF (0,19 M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa lần lượt bằng 1M dung dịch nước natri hyđroxit và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit ở 97% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406,2, thời gian lưu = 1,10 phút.

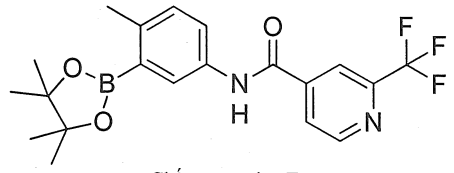
Tổng hợp N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: EDC (1,0 đương lượng) và HOBt (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-brom-4-metylbenzoic (1,0 đương lượng) trong DMF (1,2M), tiếp theo là 3-triflometylanilin (1,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 3-brom-4-metyl-N-(3-(triflometyl) phenyl) benzamit ở hiệu suất 83%. LCMS (*m/z)* (M+H) = 358/360, thời gian lưu = 1,1 phút.

Bước 2: Đioxan (0,5M) được bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (3 đương lượng) và kali axetat (6 đương lượng) được bổ sung vào 3-brom-4-metyl-N-(3-(triflometyl) phenyl) benzamit (1,0 đương lượng) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy và nitơ được sục qua hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp và lọ nhỏ được bịt kín và làm tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và giấy lọc được rửa bằng điclometan và dịch lọc được cô trong chân không. Sau đó, hỗn hợp được xếp lên xelit và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406,2, thời gian lưu = 1,2 phút.

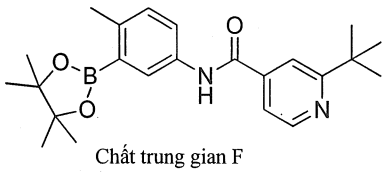
<u>Tổng hợp N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit</u>



Chất trung gian E

HOAt (1,3 đương lượng) và EDC (1,3 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) và axit 3-(triflometyl) benzoic (1,1 đương lượng) trong DMF (0,27 M) sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng 1 M dung dịch nước natri hyđroxit và nước muối và sau đó được làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân khôngđể tạo ra N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit ở 91% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 407,1, thời gian lưu = 1,13 phút.

2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit

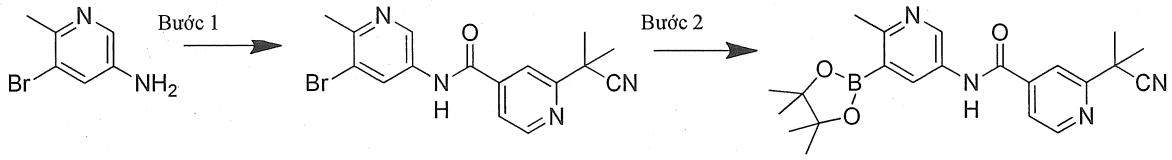


Chất trung gian F

Dung dịch chứa 5-amino-2-metylphenylaxit boronic, pinacol este (1,0 đương lượng), axit 2-(tert-butyl)isonicotinic (1,0 đương lượng), EDC (1,0 đương lượng) và 1-hyđroxy-7-azabenzotriazol (0,380g, 1,0 đương lượng) trong DMF (0,3M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 68 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và nước, lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để tạo ra 2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-

yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng rắn màu trắng ở hiệu suất 91%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 395,1, thời gian lưu = 0,71 phút.

Tổng hợp 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



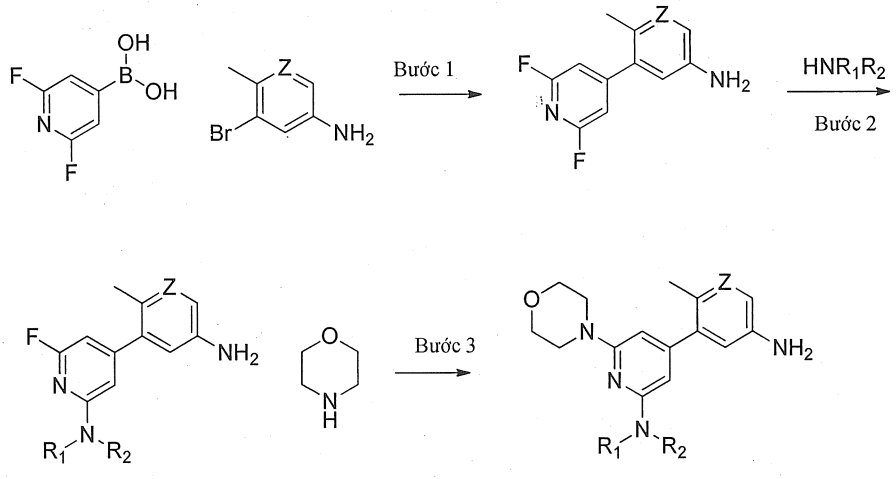
Chất trung gian G

Bước 1: EDC (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyriđin-3-amin (1,05 đương lượng), axit 2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinic (1,0 đương lượng), HOAt (1,3 đương lượng) trong DMF (0,17 M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa lần lượt bằng 1M dung dịch nước natri hyđroxit và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Chất thô được tinh chế bằng ISCO(50% EtOAc/heptan). Các phân đoạn kết hợp vẫn chứa 17% 5-brom-6-metylpyriđin-3-amin. Axit 2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinic (0,3 đương lượng), EDC (0,3 đương lượng), HOAt (0,3 đương lượng) trong DMF (0,17 M) được bổ sung vào. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa lần lượt bằng 1M dung dịch nước natri hyđroxit và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-(5-brom-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit ở 71% trên ba bước. LCMS (*m/z)* (M+H) = 359,0, thời gian lưu = 0,73 phút.

Bước 2: Kali axetat (5,0 đương lượng) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-đioxaborolan) (1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(5-brom-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,18 M). Dung dịch này được loại khí bằng nitơ và $Pd(dppf)Cl_2$-DCM được

bổ sung vào. Sau đó, phản ứng được làm nóng đến 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô và pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng H_2O, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Sau đó, cặn được chuẩn độ trong hexan. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được gom để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit ở hiệu suất 82%. LCMS (*m/z)* (M+H) = 325,1, thời gian lưu = 0,49 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,32 - 1,40 (m, 12 H), 1,82 (s, 6 H), 2,75 (s, 3 H), 7,69 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,28 (br. s., 1 H), 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), 8,89 (br. s., 1 H).

Tổng hợp các amin 4-Pyriđinyl-Phenyl/3-Pyriđinyl được thế ở vị trí amin như các chất trung gian



Chất trung gian H; Z = N
Chất trung gian J; Z = CH

Tổng hợp 2-((5-amino-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)amino)etanol

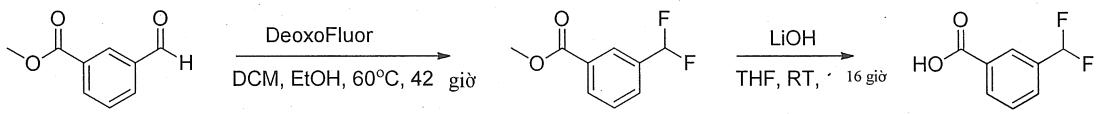
Bước 1: Axit (2,6-điflopyriđin-4-yl) boronic (1,30 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,05 đương lượng), và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,3M dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyriđin-3-amin (1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong thời gian 18 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được phân bố giữa nước và

EtOAc (3x100ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (etyl axetat trong heptan, 0% đến 100% građien) để tạo ra 2',6'-điflo-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-amin (90,0% hiệu suất) ở dạng rắn màu cam. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 6,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H), 7,23 (s, 2 H) 7,94 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) =222,1, thời gian lưu = 0,41 phút.

Bước 2: 2-aminoetanol (5,10eq) được bổ sung nhỏ giọt vào 0,35M huyền phù chứa 2',6'-điflo-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-amin (1,00 đương lượng) và kali cacbonat (1,20eq) trong DMSO. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến 35°C trong 18 giờ trong bể dầu. Phản ứng được phân bố giữa nước và EtOAc. Hỗn hợp trong nước được rửa tiếp bằng EtOAc (3x75ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra 2-((5-amino-6'-flo-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)amino)etanol (95%). Không tiến hành tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) =263,0, thời gian lưu = 0,38 phút.

Bước 3: Morpholin (5 đương lượng) được bổ sung vào 0,5M huyền phù chứa 2-((5-amino-6'-flo-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)amino)etanol (1,00 đương lượng) và kali cacbonat (1,20eq) trong DMSO. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 150°C trong thời gian 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được phân bố giữa nước và EtOAc (3x75ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Chất thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (MeOH trong DCM 0% đến 15% građien) để tạo ra 2-((5-amino-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)amino)etanol (58,0% hiệu suất) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,26 - 3,30 (m, 2 H) 3,37 (t, *J*=4,50 Hz, 4 H) 3,52 (q, *J*=6,00 Hz, 2 H) 3,64 - 3,69 (m, 4 H) 4,63 (t, *J*=5,48 Hz, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 5,72 - 5,80 (m, 2 H) 6,24 (t, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) =330,1, thời gian lưu = 0,32 phút.

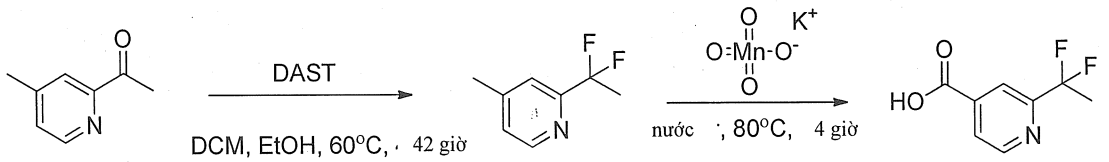
Tổng hợp 3-(điflometyl)axit benzoic



Bước 1: DeoxoFluor (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-formylbenzoat (1 đương lượng) trong DCM/EtOH (867:1, 0,40M) trong lọ nhỏ có áp suất cao. Phản ứng được sục N_2, bình này được bịt kín và đun nóng ở 60°C. Sau 18 giờ khuấy, thêm DeoxoFluor (2,0 đương lượng) được bổ sung vào và để khuấy trong 42 giờ. Phản ứng được tiếp nối với TLC (25% EtOAc trong heptan). Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước muối và EtOAc. Lớp nước được rửa tiếp bằng EtOAc (3x) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 25% etyl axetat građien. Phân ly được metyl 3-(điflometyl) benzoat ở dạng dầu màu vàng ở hiệu suất 62%. 1H NMR (400MHz, <*cdcl3*>) δδ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,53 - 6,84 (m, 1 H) 7,54 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H).

Bước 2: LiOH (2,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(điflometyl) benzoat (1 đương lượng) trong THF (0,25M) 1M và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Khi mới bổ sung LiOH, dung dịch chuyển từ màu trong sang màu cam cháy, và sau 2 giờ dung dịch có màu vàng sáng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không, và pha nước được axit hóa đến độ pH gần bằng 3. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra, lọc và sấy khô. Phân ly được axit 3-(điflometyl) benzoic ở 78% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 245,1, Rt =0,73). 1H NMR (400MHz, <*dmso*>) δ ppm 6,97 - 7,30 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,83 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H)

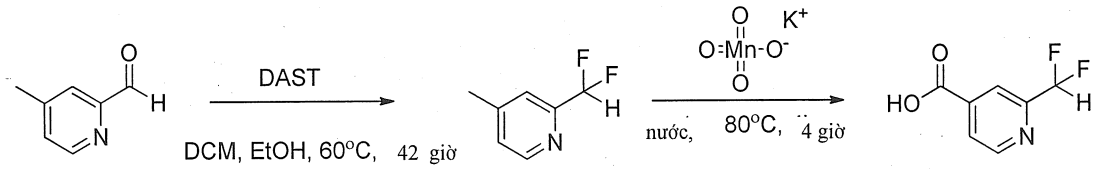
Tổng hợp axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic



Bước 1: DAST (2,5 đương lượng) được bổ sung trong lọ nhỏ có áp suất cao được nạp dung dịch chứa 1-(4-metylpyriđin-2-yl)etanon (1,0 đương lượng) và EtOH (0,1 đương lượng) trong DCM (2,0M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 30°C và làm tăng nhiệt độ trong thời gian 48 giờ. Phép phân tích LCMS cho thấy tạo ra sản phẩm mong muốn (MH+ - 157,9, Rt – 0,54 phút). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được tôi bằng $NaHCO_3$, từ từ ở 0°C. Các pha được tách và lớp nước được rửa bằng DCM (2x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat građien. Phân ly được 2-(1,1-đifloetyl)-4-metylpyriđin ở 27% hiệu suất. LCMS (m/z) (M+H) = 157,9, Rt =0,54.

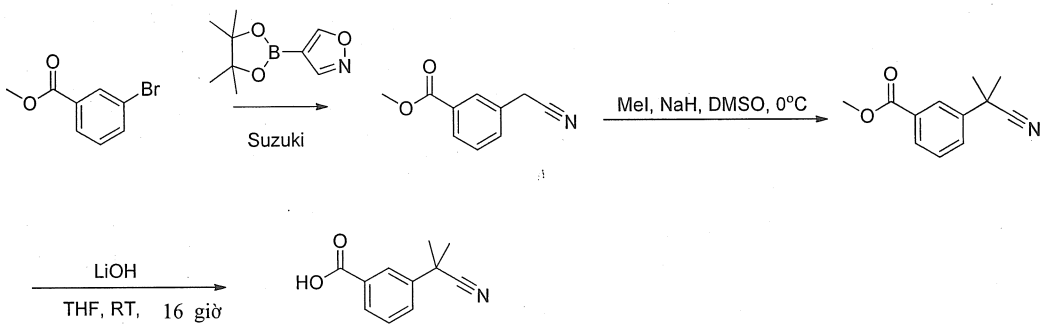
Bước 2: $KMnO_4$ (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(1,1-đifloetyl)-4-metylpyriđin (1 đương lượng) trong nước (2,0 M) và làm tăng nhiệt độ đến 80°C trong 4 giờ. Phép phân tích LCMS cho thấy tạo ra sản phẩm mong muốn (MH^+ - 188,0, Rt – 0,52 phút). Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH=3 bằng 1M HCl. Chất kết tủa màu trắng được lọc và sấy khô. Phân ly được axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic ở hiệu suất 12%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 188,0, Rt =0,52). 1H NMR (400MHz, <*cd3od*>) δδ ppm 2,01 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 8,00 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H).

Tổng hợp axit 2-(điflometyl)isonicotinic



Quy trình tuân theo một cách chính xác như quy trình đối với axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic. Phân ly được axit 2-(điflometyl)isonicotinic ở hiệu suất 23%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 174,0, Rt =0,48).

Tổng hợp axit 3-(2-xyanopropan-2-yl) benzoic

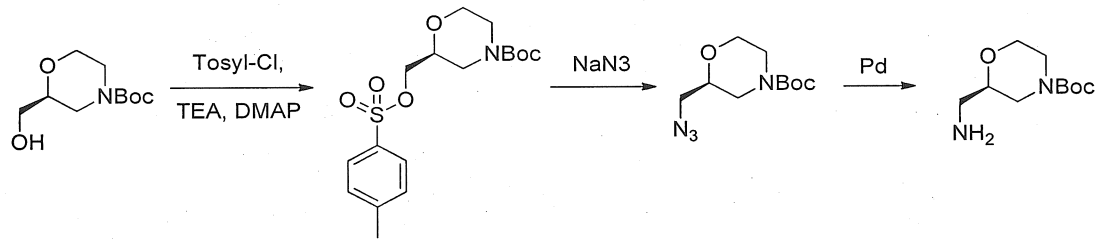


Bước 1: Metyl 3-brombenzoat (1,0 đương lượng) 4-isoxazolaxit boronic (1,2 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng), 1M KF (2,0) và DMSO (0,10 M) được bổ sung vào lọ có thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục nitơ và lọ nhỏ được đậy nắp và đun nóng ở 130°C trong thời gian 18 giờ. Phép phân tích LCMS cho thấy tạo ra sản phẩm mong muốn (MH^+ - 176, Rt – 0,62 phút). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch bão hòachứa NH_4Cl và chiết bằng EtOAc (2x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat građien. Phân ly được metyl 3-(xyanometyl) benzoat ở hiệu suất 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 176,1, Rt =0,62). 1H NMR (400MHz, <*cd3od*>) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,62 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H).

Bước 2: NaH (3 đương lượng) ở 0°C và để khuấy trong thời gian 20 phút được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 3-(xyanometyl) benzoat (1,0 đương lượng) trong DMSO (0,50 M). MeI (3,0 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và để khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phép phân tích LCMS cho thấy tạo ra sản phẩm mong

muốn (MH^+ - 204, Rt – 0,78 phút). Trong điều kiện làm mát bằng nước đá, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 50% etyl axetat građien. Phân ly được metyl 3-(2-xyanopropan-2-yl) benzoat ở hiệu suất 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 204,1, Rt =0,78).

Bước 3: 1M LiOH (2,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(2-xyanopropan-2-yl) benzoat (1 đương lượng) trong THF (0,10 M) và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Phép phân tích LCMS cho thấy tạo ra sản phẩm mong muốn (MH^+ - 190, Rt – 0,60 phút). Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không, và pha nước được axit hóa đến độ pH~3 bằng 1M HCl. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra, lọc và sấy khô. Phân ly được axit 3-(2-xyanopropan-2-yl) benzoic ở hiệu suất 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 190,1, Rt =0,60. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 7,54 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H).



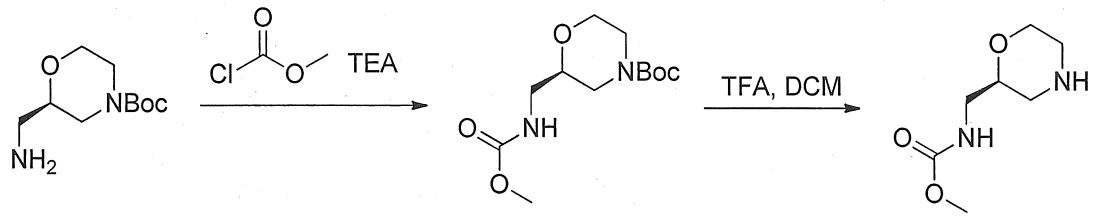
Tổng hợp (R)-tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat

Bước 1. Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(hyđroxymetyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng), tosyl clorua (1,10 đương lượng), trietylamin (1,40 đương lượng) và N,N-đimetylpyriđin-4-amin (0,1 đương lượng) trong điclometan (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và lớp nước được tách và được rửa lần lượt bằng NaOH (1 M), nước, nước muối được làm khô trên natri sulfat

sau đó được cô trong chân không để tạo ra (S)-tert-butyl 2-((tosyloxy)metyl)morpholin-4-carboxylat ở dạng dầu màu vàng nhạt với hiệu suất 99%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 390,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

Bước 2. Natri azit (2,00) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-((tosyloxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được tăng nhiệt độ đến 60°C trong thời gian 24 giờ. Sau đó phản ứng đã được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước và đietyl ete. Lớp hữu cơ được tách sau đó được rửa bằng nước tiếp theo là nước muối sau đó được làm khô trên natri sulfat. Lớp hữu cơ sau đó được cô trong chân không để tạo ra (S)-tert-butyl 2-(azidometyl)morpholin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng dầu ở hiệu suất 83%.

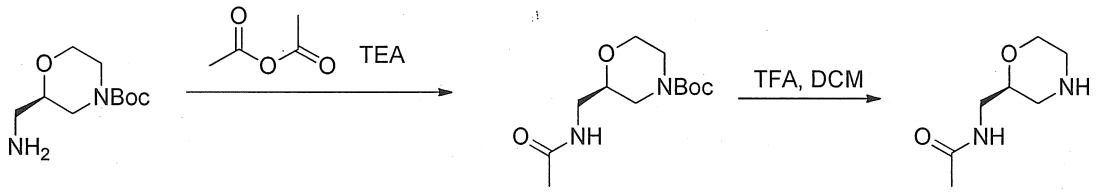
Bước 3. Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(azidometyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) trong etanol (0,1 M) được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (x3). Sau đó, Pd/C (0,20 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp này được tháo rỗng và được nạp đầy lại bằng hyđro (x 3). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất dương trong hyđro khí quyển (quả bóng) trong thời gian 24 giờ. Khí hyđro được loại bỏ bằng cách tháo rỗng và phản ứng nạp đầy lại bằng argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit và sau đó được cô trong chân không để tạo ra (R)-tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat ở dạng rắn màu trắng ở 91% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 217,1, thời gian lưu = 0,43 phút.



Tổng hợp (S)-metyl (morpholin-2-ylmetyl)carbamat

Bước 1. Metyl clorofomat (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) và trietylamin (3,0 đương lượng) trong điclometan (0,1 M). Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng for 45 phút. Sau khi cô, cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó là bằng nước muối. Sau khi làm khô trên natri sulfat dung dịch được cô trong chân không để tạo ra (R)-tert-butyl 2-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)morpholin-4-carboxylat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 175,1 (-Boc), thời gian lưu = 0,63 phút.

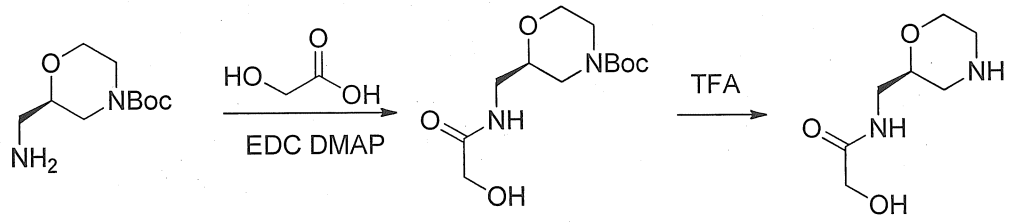
Bước 2. (R)-tert-butyl 2-(((metoxycarbonyl)amino)metyl)morpholin-4-carboxylat được bổ sung vào 4:1 dung dịch chứa điclometan và TFA (0,1 M). Sau 1 giờ, dung dịch sau đó được cô trong chân không để tạo ra (S)-metyl (morpholin-2-ylmetyl)carbamat thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 175,0, thời gian lưu = 0,11 phút.



Tổng hợp (S)-N-(morpholin-2-ylmetyl)axetamit

Bước 1. Axetic anhyđrit (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) và trietylamin (1,5 đương lượng) trong điclometan (0,1 M). Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Sau khi cô, cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó là bằng nước muối. Sau khi làm khô trên natri sulfat dung dịch được cô trong chân không để tạo ra thô (R)-tert-butyl 2-(axetamiđometyl)morpholin-4-carboxylat mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 159,1 (-Boc), thời gian lưu = 0,53 phút.

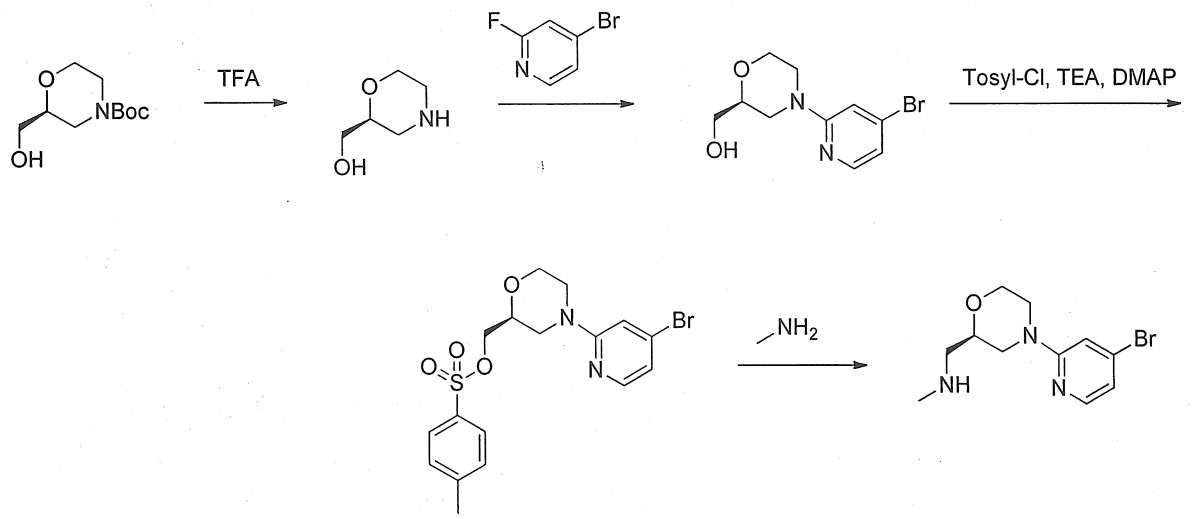
Bước 2. (R)-tert-butyl 2-(axetamiđometyl)morpholin-4-carboxylat được bổ sung vào 4:1 dung dịch chứa điclometan và TFA (0,1 M). Sau 1 giờ, dung dịch sau đó được cô trong chân không để tạo ra thô (S)-N-(morpholin-2-ylmetyl)axetamit mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 159,0, thời gian lưu = 0,11 phút.



Tổng hợp (S)-2-hyđroxy-N-(morpholin-2-ylmetyl)axetamit

Bước 1. Hỗn hợp gồm *(R)*-tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng), axit 2-hyđroxyaxetic (1,80 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (2,0 đương lượng), và N,N-đimetylpyriđin-4-amin (0,20 đương lượng) được khuấy trong DCM (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và rửa (3X) bằng nước. Sau đó, các phân đoạn trong nước kết hợp được chiết ngược bằng clorofom (4X) và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Dầu tạo thành được cho qua đệm SiO_2 gel bằng cách sử dụng 5% đến 50% MeOH/DCM và cô để tạo ra (R)-tert-butyl 2-((2-hyđroxyaxetamiđo)metyl)morpholin-4-carboxylat ở dạng dầu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 175,1 (-Boc), thời gian lưu = 0,55 phút.

Bước 2. (R)-tert-butyl 2-((2-hyđroxyaxetamiđo)metyl)morpholin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM:TFA (theo tỷ lệ 4:1, 0,5M) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi một giờ dung dịch được cô để tạo ra (S)-2-hyđroxy-N-(morpholin-2-ylmetyl)axetamit. LCMS (*m/z*) (M+H) = 175,1, thời gian lưu = 0,12 phút.



(R)-1-(4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-2-yl)-N-metylmetanamin

Bước 1. (S)-tert-butyl 2-(hyđroxymetyl)morpholin-4-carboxylat được bổ sung vào 4:1 dung dịch chứa điclometan và TFA (0,1 M). Sau 1 giờ thì dung dịch được cô trong chân không để tạo ra (S)-morpholin-2-ylmetanol thô mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 60,0, thời gian lưu = 0,11 phút.

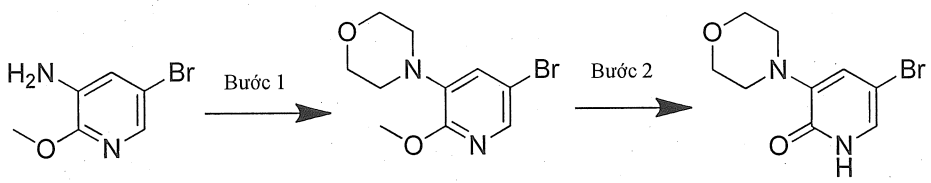
Bước 2. Xem phương pháp chuẩn.

Bước 3. Dung dịch chứa (S)-(4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-2-yl)metanol (1,0 đương lượng), tosyl clorua (1,0 đương lượng), trietylamin (1,40 đương lượng) và N,N-đimetylpyriđin-4-amin (0,1 đương lượng) trong điclometan (0,1 M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và lớp trong nước được tách và được rửa lần lượt bằng NaOH (1 M), nước, nước muối được làm khô trên natri sulfat sau đó được cô trong chân không để tạo ra (S)-(4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat ở 56% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 427,1/429,0, thời gian lưu = 0,77 phút.

Bước 4. (S)-(4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch 2M chứa metylamin trong metanol. Dung

dịch này được đun nóng bằng năng lượng vi sóng ở 80°C. Sau 1 giờ thì dung dịch được cô trong chân không và nước được bổ sung vào. Huyền phù thu được xử lý bằng siêu âm và được ly tâm. phần hòa tan nước được tách ra khỏi các chất rắn. Dung dịch thu được trong nước chứa (R)-1-(4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-2-yl)-N-metylmetanamin được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,0/288,0, thời gian lưu = 0,34 phút.

Tổng hợp 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on

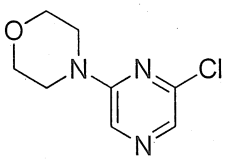


Bước 1: 1-brom-2-(2-brometoxy)etan (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-2-metoxypyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DMF, tiếp theo là DIEA (3,0 đương lượng). Dung dịch này được đun nóng ở 120°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 25% etyl axetat građien). Phân ly được 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin ở dạng rắn màu vàng ở hiệu suất 69%. LCMS (*m/z)* (M+H) = 273,0/274,9, thời gian lưu = 0,82 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,90 - 3,18 (m, 4 H) 3,76 - 3,91 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 7,14 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H).

Bước 2: Dung dịch HCl đậm đặc (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong 1,4-đioxan (0,3M) và dung dịch được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được cô đến khô trong chân không, sau đó được hòa tan trong nước và trung hòa bằng rắn natri bicacbonat. Chất

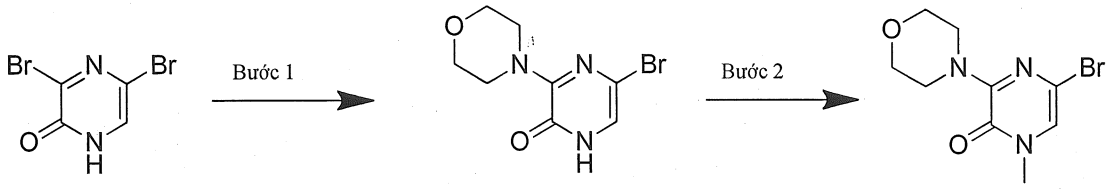
kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on ở dạng rắn màu be ở hiệu suất 93%. LCMS *m/z* (M+H) = 258,9/260,9, thời gian lưu = 0,48 phút.

Tổng hợp 4-(6-clopyrazin-2-yl)morpholin



Morpholin (3,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,6-điclopyrazin (1,0 đương lượng) trong axetonitril (0,3M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Chất kết tủa thu được lọc bỏ và dịch lọc được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 4-(6-clopyrazin-2-yl)morpholin ở hiệu suất 75%. LCMS *m/z* (M+H) = 200,0, thời gian lưu = 0,61 phút.

Tổng hợp 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on

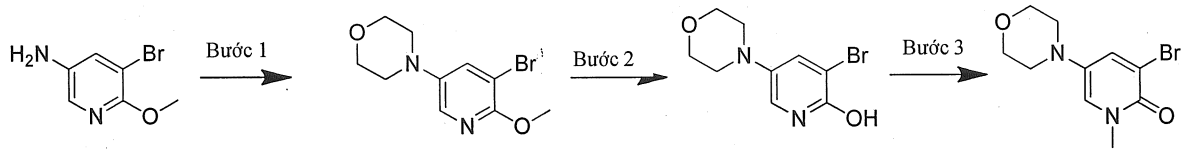


Bước 1: Dung dịch chứa 3,5-đibrompyrazin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong morpholin (5 đương lượng) được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc bỏ chất kết tủa. Dịch lọc được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan (0% đến 50%). Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 5-

brom-3-morpholinopyrazin-2(1H)-on ở dạng rắn màu trắng ở hiệu suất 43%. LCMS *m/z* (M+H) = 259,9, thời gian lưu = 0,41 phút.

Bước 2: Kali cacbonat (2,0 đương lượng) và iođometan (1,0 đương lượng) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-3-morpholinopyrazin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1 M) và dung dịch được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Phân ly được 5-brom-1-metyl-3-morpholinopyrazin-2(1H)-on ở 91% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 274/276, thời gian lưu = 0,60 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,42 (s, 3 H) 3,66-3,83 (m, 4 H) 3,85-4,00 (m, 4 H), 6,77 (s, 1 H).

Tổng hợp 3-brom-1-metyl-5-morpholinopyriđin-2(1H)-on



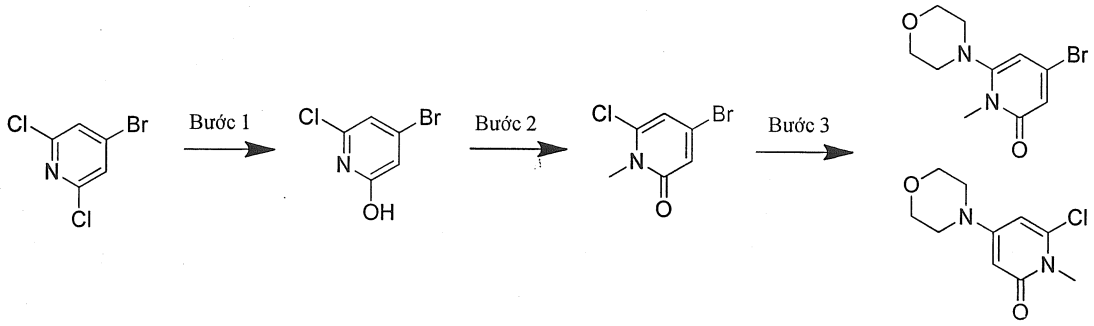
Bước 1: DIEA (3,0 đương lượng) và 1-brom-2-(2-brometoxy)etan (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-6-metoxypyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DMF. Dung dịch này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 50% etyl axetat trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 4-(5-brom-6-metoxypyriđin-3-yl)morpholin ở hiệu suất 53% ở dạng dầu màu vàng. LCMS *m/z* (M+H) = 273/275,

thời gian lưu = 0,61 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,93-3,18 (m, 4 H) 3,80 đến 4,05 (m, 7 H) 7,50 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H).

Bước 2: Dung dịch chứa 4-(5-brom-6-metoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong dung dịch HCl 4M trong đioxan (20 đương lượng) được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước NaOH đến độ pH~ 6 sau đó được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Phân ly được 3-brom-5-morpholinopyriđin-2-ol dưới dạng sản phẩm mong muốn ở hiệu suất 32%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 259,0/261/0, thời gian lưu = 0,36 phút.

Bước 3: Kali cacbonat (2,0 đương lượng) và iođometan (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-brom-5-morpholinopyriđin-2-ol (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1M). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đến khô. Phân ly được 3-brom-1-metyl-5-morpholinopyriđin-2(1H)-on ở hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273,0/275,0, thời gian lưu = 0,41 phút.

Tổng hợp 4-brom-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 6-clo-1-metyl-4-morpholinopyriđin-2(1H)-on



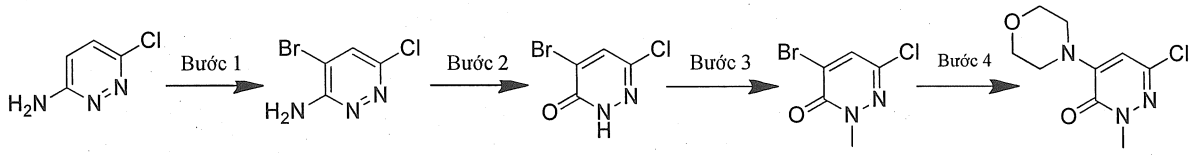
Bước 1: Dung dịch chứa 4-brom-2,6-điclopyriđin (1,0 đương lượng) trong đioxan và dung dịch nước natri hyđroxit (15% theo trọng lượng dung dịch, tỷ lệ 1:1, 0,55M)

được làm tăng nhiệt độ trong lò vi sóng trong thời gian 30 phút ở 150°C. Dung dịch này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa bằng dung dịch HCl đậm đặc (độ pH =~6) và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được làm khô trong chân không để tạo ra 4-brom-6-clopyriđin-2-ol ở dạng rắn màu trắng đục ở hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9, thời gian lưu = 0,60 phút.

Bước 2: Kali cacbonat (2,0 đương lượng) và iođometan (1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-6-clopyriđin-2-ol (1,0 đương lượng) trong DMF (0,16M). Dung dịch này được khuấy trong thời gian 2 giờ, sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Pha nước được chiết bằng etyl axetat hai lần nữa, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan (0% đến 50% etyl axetat). Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 4-brom-6-clo-1-metylpyriđin-2(1H)-on ở hiệu suất 38%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 221,9/223,9, thời gian lưu = 0,64 phút.

Bước 3: Morpholin (1,1 đương lượng) và DIEA (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-6-clo-1-metylpyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong NMP (0,18 M). Dung dịch này được khuấy ở 100°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan (0% đến 100% etyl axetat sau đó là 90% etyl axetat và 10% metanol). Phân ly được 4-brom-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on ở 51% hiệu suất và 6-clo-1-metyl-4-morpholinopyriđin-2(1H)-on ở hiệu suất 15%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/274,9, thời gian lưu = 0,53 phút và LCMS (*m/z*) (M+H) = 229,1/230,9, thời gian lưu = 0,47 phút lần lượt.

<u>Tổng hợp 6-clo-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on</u>



Bước 1: Natri bicacbonat (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-clopyriđazin-3-amin (1,0 đương lượng) trong MeOH (1M) ở nhiệt độ trong phòng và huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung nhỏ giọt brom (1,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 giờ. Khi cô trong chân không, cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 100% heptan đến 80% etyl axetat:heptan để tạo ra 4-brom-6-clopyriđazin-3-amin ở 50% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,8/209,8, thời gian lưu = 0,47 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 5,31-5,63 (m, 2 H) 7,46-7,61 (m, 1H).

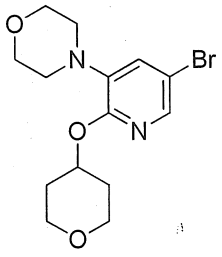
Bước 2: 4-brom-6-clopyriđazin-3-amin (1,0 đương lượng) trong axit axetic (0,25M) được bổ sung vào dung dịch được làm mát (nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C) chứa $NaNO_2$ (2,4 đương lượng) trong H_2SO_4 đậm đặc (23 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút trước khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng tiếp trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat, làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu. dầu được tinh chế tiếp bằng cột sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 100% heptan đến 80% etyl axetat/heptan để tạo ra 4-brom-6-clopyriđazin-3(2H)-on ở dạng rắn màu trắng đục ở hiệu suất 83%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 208,9/210,9, thời gian lưu = 0,42 phút. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 8,08-8,32 (m, 1 H) 13,25 đến 13,71 (m, 1H).

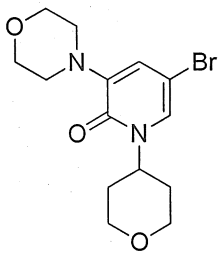
Bước 3: Iođometan (1,5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 20 phút vào dung dịch chứa 4-brom-6-clopyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) và Cs_2CO_3 (1,2 đương lượng) trong DMF (0,07 M). Hỗn hợp thu được khuấy trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng amoni clorua, sau đó được chiết bằng etyl axetat, làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra ở dạng

rắn màu nâu. Dầu được tinh chế tiếp thông qua sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 100% heptan đến 80% etyl axetat:heptan để tạo ra 4-brom-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on ở dạng rắn màu trắng đục ở hiệu suất 79%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 222,9/224,9, thời gian lưu = 0,54 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,77-3,86 (m, 3 H) 7,56-7,69 (m, 1H).

Bước 4: DIEA (1,0 đương lượng) và morpholin (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-brom-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong DMF (0,3M). Hỗn hợp thu được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 5 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết bằng etyl axetat, làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không để tạo ra 6-clo-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on ở dạng rắn màu trắng đục ở 97% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 230,0/232,0, thời gian lưu = 0,63 phút.

Tổng hợp 4-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin và 5-brom-3-morpholino-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-2(1H)-on





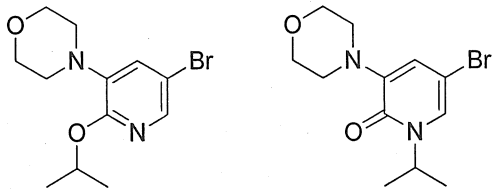
DIAD (1,50 đương lượng) được bổ sung vào 0,45M dung dịch chứa triphenylphosphin (1,50 đương lượng) trong DMF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 10 phút. Tetrahyđro-2H-pyran-4-ol (2,00 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô bằng silicagel. Nguyên liệu này được tinh chế theo phương

pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (heptan có 0% đến 100% etyl axetat gradien) để tạo ra cả chất đồng phân được alkyl hóa ở nguyên tử O (88% hiệu suất) và chất đồng phân được alkyl hóa ở nguyên tử N (11% hiệu suất).

4-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin: ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,82 (td, *J*=8,51, 4,30 Hz, 2 H) 2,09 (dt, *J*=8,99, 4,33 Hz, 2 H) 3,02 - 3,17 (m, 4 H) 3,56 - 3,73 (m, 2 H) 3,77 - 3,89 (m, 4 H) 3,90 - 4,03 (m, 2 H) 5,29 (dt, *J*=8,01, 3,99 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 343,0/345,0, thời gian lưu = 0,92 phút.

5-brom-3-morpholino-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-2(1H)-on: ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,26 (s, 2 H) 1,72 - 1,96 (m, 4 H) 3,08 - 3,24 (m, 4 H) 3,47 - 3,67 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,04 - 4,19 (m, 2 H) 5,14 (s, 1 H) 6,64 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 342,9/344,9, thời gian lưu = 0,63 phút.

<u>Tổng hợp 4-(5-brom-2-isopropoxypyriđin-3-yl)morpholin và 5-brom-1-isopropyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on</u>



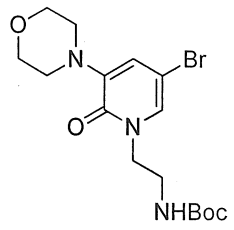
0,3 M dung dịch chứa 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DMF được xử lý bằng natri hyđrua (1,20 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ môi trường. 2-brompropan (1,20 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel

(heptan có 20% đến 100% etyl axetat gradien) để tạo ra cả chất đồng phân được alkyl hóa ở nguyên tử O (56% hiệu suất) và chất đồng phân được alkyl hóa ở nguyên tử N (26% hiệu suất).

4-(5-brom-2-isopropoxypyridin-3-yl)morpholin: ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,39 (d, *J*=6,16 Hz, 6 H) 3,04 - 3,15 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 5,24 - 5,44 (m, 1 H) 7,12 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,0/303,0, thời gian lưu = 0,99 phút.

5-brom-1-isopropyl-3-morpholinopyridin-2(1H)-on: ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,30 - 1,40 (m, 6 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 5,19 - 5,33 (m, 1 H) 6,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,0/303,0, thời gian lưu = 0,70 phút.

Tổng hợp tert-butyl (2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)etyl)carbamat

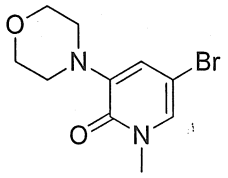


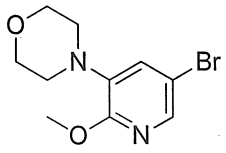
0,3 M dung dịch chứa 5-brom-3-morpholinopyridin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DMF được xử lý bằng natri hydrua (1,20 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Tert-butyl (2-brometyl)carbamat (1,20 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra tert-butyl (2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)etyl)carbamat. LCMS (*m/z*) (M+H) = 402,1/404,1, thời gian lưu = 0,78 phút.

Phương pháp 1:

Chất ưa điện tử (1,0 đến 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa pyriđon hoặc pyrazinon (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1-0,2 M) ban đầu, tiếp theo là kali cacbonat hoặc xezi cacbonat (1,0 đến 2,0 đương lượng). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (hoặc theo cách khác làm nóng đến 80°C) trong khoảng thời gian từ 2 giờ đến 24 giờ. Sau khi làm giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Nguyên liệu thô là hỗn hợp gồm các sản phẩm N-alkyl và O-alkyl. Nguyên liệu này có thể được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc nguyên liệu này có thể được tinh chế thông qua sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan.

Tổng hợp 5-brom-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin



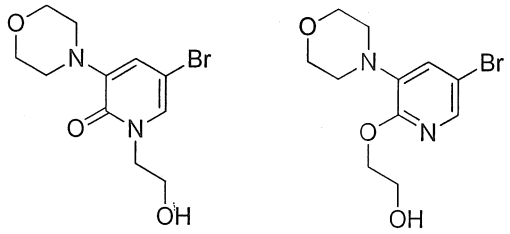


Kali cacbonat (2,0 đương lượng), tiếp theo iođometan (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong DMF (0,2 M). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô là hỗn hợp gồm các sản phẩm N-metyl hóa và O-metyl hóa (theo tỷ lệ 90:10). Nguyên liệu này có thể được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc nguyên liệu này có thể được tinh chế thông qua sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 5-brom-1-

metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on ở 71% hiệu suất LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/275, thời gian lưu = 0,55 phút và 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin trong 10% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/275, thời gian lưu = 0,82 phút.

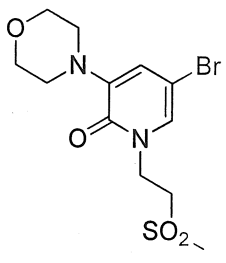
Các chất trung gian được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp đã được bộc lộ cho việc điều chế 5-brom-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin(Phương pháp 1) bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Tổng hợp 5-brom-1-(2-hyđroxyetyl)-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)etanol



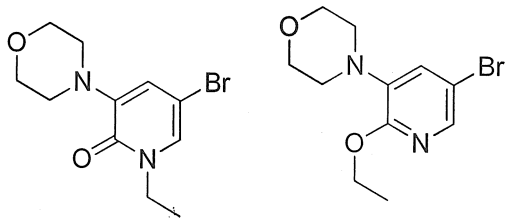
Phương pháp 1 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), 2-iođoetanol (1,0 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra 5-brom-1-(2-hyđroxyetyl)-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)etanol ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân (tỷ lệ ~ 5:1). LCMS (*m/z*) (M+H) = 303/305, thời gian lưu = 0,47 phút và 0,62 phút.

Tổng hợp 5-brom-1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on



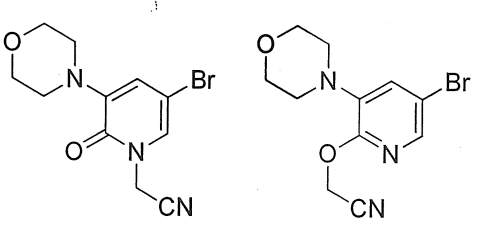
Phương pháp 1 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), (metylsulfonyl)eten (1,2 đương lượng) và xezi cacbonat (1,2 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra 5-brom-1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on ở hiệu suất 98%. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,92 (s, 3 H) 3,09-3,23 (m, 4H) 3,53 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H) 3,78-3,96 (m, 4 H) 4,32 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 365,1/366,9, thời gian lưu = 0,57 phút.

Tổng hợp 5-brom-1-etyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin



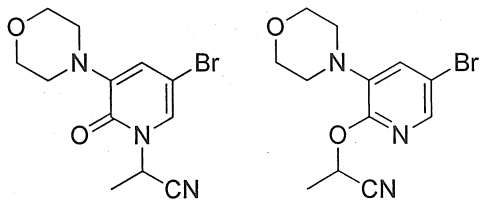
Phương pháp 1 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), iođoetan (1,0 đương lượng) và xezi cacbonat (1,0 đương lượng) ở 50°C để tạo ra hỗn hợp gồm 5-brom-1-etyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on và 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin nằm trong khoảng tỷ lệ 2:1. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,9/288,9, thời gian lưu = 0,62 phút và 0,88 phút.

Tổng hợp 2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)axetonitril và 2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)axetonitril



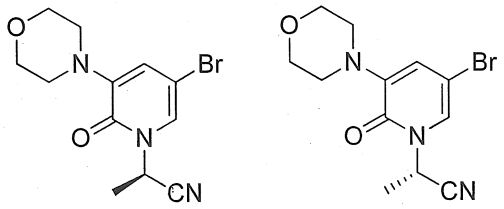
Phương pháp 1 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), 2-bromaxetonitril (1,2 đương lượng) và kali cacbonat (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ 80°C và các chất đồng phân được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (0% đến 50% etyl axetat và heptan). Phân ly được 2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)axetonitril ở hiệu suất 61%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 298/299,8, thời gian lưu = 0,60 phút. và 2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)axetonitril ở hiệu suất 12%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 298/299,8, thời gian lưu = 0,82 phút.

Tổng hợp 2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propannitril và 2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)propannitril



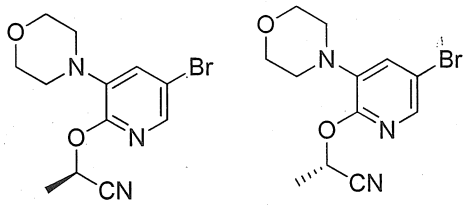
Phương pháp 1 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), 2-brompropannitril (1,2 đương lượng) và kali cacbonat (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ 80°C và các chất đồng phân được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (0% đến 50% etyl axetat và heptan). Phân ly được 2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propannitril ở 50% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 312/314, thời gian lưu = 0,63 phút. và 2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)propannitril ở hiệu suất 39%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 312/314, thời gian lưu = 0,84 phút.

Tổng hợp (R)-2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propannitril và (S)-2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propannitril



2-(5-brom-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)propannitril được tinh chế tiếp thông qua sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (SFC, Metanol, cột AD) để có được: Pic 1 (thời gian lưu (RT) = 1,13 phút, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%) và Pic 2 (thời gian lưu (RT) = 1,74 phút, 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh).

Tổng hợp (R)-2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)propannitril và (S)-2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)propannitril



2-((5-brom-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)propannitril được tinh chế tiếp thông qua sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (Heptan/etanol 95:5, cột AD-H) để có được: Pic 1 (thời gian lưu (RT) = 4,808 phút, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%) và Pic 2 (thời gian lưu (RT) = 7,274 phút, lượng dư chất đồng phân đối ảnh 99%).

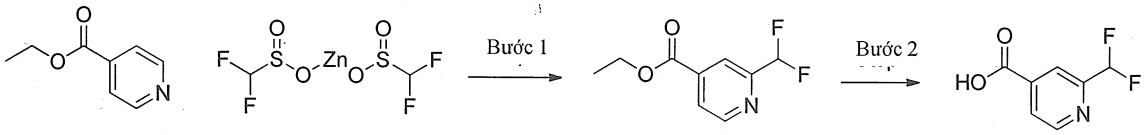
Phương pháp 2:

Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1-0,5 đương lượng) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy được bổ sung vào dung dịch chứa aryl halogenua (1,0 đương lượng) và este boronic (Chất trung gian **A-G**, 1,0 đến 1,2 đương lượng) trong DME và 2M natri cacbonat (theo tỷ lệ 3:1, 0,1 M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong 10 đến 20 phút trong lò vi sóng. Dung dịch này được phân bố giữa etyl axetat và nước, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat hoặc magie sulfat, lọc và cô. Nguyên

liệu thô được tinh chế thông qua sắc ký lỏng cao áp nghịch điều chế. Khi đông khô nhanh nguyên liệu, sản phẩm thu được là muối TFA.

Các hợp chất có công thức (I) được điều chế theo các sơ đồ tổng hợp nêu trên, bằng cách sử dụng các chất trung gian nêu trên và các chất tương tự được thực hiện theo cách tương tự. Các hợp chất khác theo sáng chế có thể được tạo thành bởi cùng các phương pháp, trên cơ sở các ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này và nguyên liệu ban đầu đã biết, kết hợp với các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tổng hợp axit 2-(điflometyl)isonicotinic

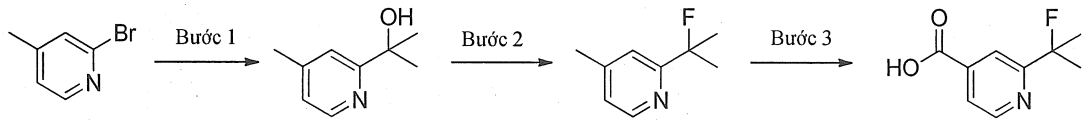


Bước 1: Vào dung dịch chứa etyl isonicotinat (1,0eq) và bis(((điflometyl)sulfinyl)oxy)kẽm (2,7 đương lượng) trong DCM /Nước (theo tỷ lệ 1:0,4) được làm lạnh đến 0°C tiếp theo là bổ sung chậm t-butylhyđroperoxit (6M trong đecan) (5 đương lượng) và khuấy mạnh. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. TLC (4:1 EtOAc trong heptan) biểu thị tiêu thụ hết SM. Phản ứng được phân bố giữa DCM và $NaHCO_3$(bão hòa). Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Chất thô được nạp vào silicagel và tinh chế thông qua ISCO (0% đến 30% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp và cô để tạo ra etyl 2-(điflometyl)isonicotinat ở hiệu suất 95% ở dạng dầu không màu. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,44 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 4,46 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,70 (t, *J*=55,60 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H).

Bước 2: 2M LiOH (2,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(điflometyl)isonicotinat (1 đương lượng) trong THF (0,25M) và để khuấy ở nhiệt độ

trong phòng. Khi bắt đầu bổ sung LiOH, dung dịch chuyển từ trong thành màu cam cháy. Sau 2 giờ khuấy, dung dịch có màu vàng sáng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không, và pha nước được axit hóa để có độ pH~3. Ppt trắng được tạo ra và lọc và sấy khô. Một số sản phẩm vẫn còn trong lớp nước mà được chiết bằng BuOH (2x). Các chất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô và làm khộ trên chân không cao trong thời gian 2 ngày để tạo ra axit 2-(điflometyl)isonicotinic ở hiệu suất 99% ở dạng rắn màu trắng,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 7,05 (t, *J*=54,00 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,82 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H)

Tổng hợp axit 2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinic



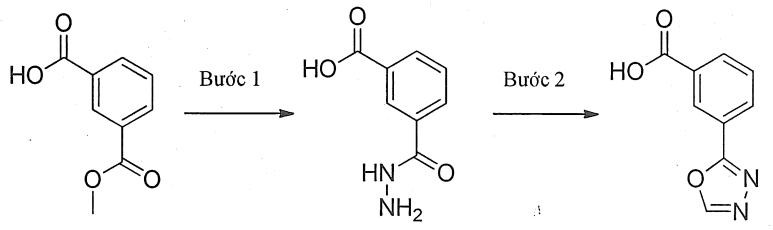
Bước 1: *n*-BuLi (1,15 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 2-brom-4-metylpyriđin (1,0 đương lượng) trong toluen (0,3M) ở -78°C và hỗn hợp này được để khuấy trong thời gian 45 phút. Axeton (3 đương lượng) sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được để tăng nhiệt độ đến 25°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 50% etyl axetat gradien. Phân ly được 2-(4-metylpyriđin-2-yl)propan-2-ol ở dạng dầu màu vàng nhạt ở 72 % hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 151,9, Rt =0,28 phút.

Bước 2: DAST (1,4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(4-metylpyriđin-2-yl)propan-2-ol (1,0 đương lượng) trong DCM (0,2 M) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó được tôi từ từ bằng

dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết hai lần bằng DCM.Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng pentan và 0% đến 20% đietyl ete gradien. Phân ly được 2-(2-flopropan-2-yl)-4-metylpyriđin dưới dạng dầu màu vàng nhạt ở hiệu suất 61%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 153,9, Rt =0,32 phút.

Bước 3: $KMnO_4$ (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-flopropan-2-yl)-4-metylpyriđin (1,0 đương lượng) trong nước (0,2M) và phản ứng được làm nóng đến 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Thêm $KMnO_4$ (1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80 °C trong thời gian 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa đến độ pH=3 bằng 1M HCl, và sau đó được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Phân ly được axit 2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinic dưới dạng chất rắn màu trắng ở hiệu suất 43%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 184,0, Rt =0,45. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 1,70 (s, 3 H) 7,76 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H)

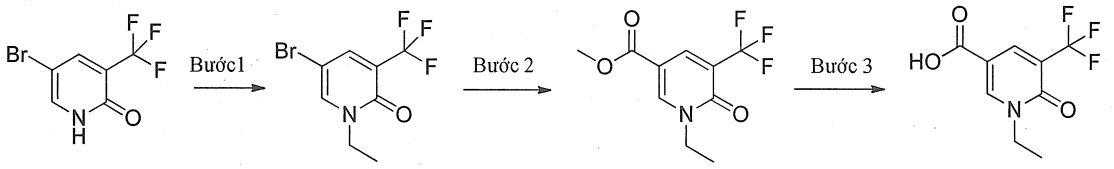
Tổng hợp axit 3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl) benzoic



Bước 1: Monometyl isophtalat (1,0 đương lượng) và hyđrazin hyđrat (4 đương lượng) được kết hợp trong MeOH (1,0 M) và làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Thêm hyđrazin hyđrat (4 đương lượng) được bổ sung vào và phản ứng được tiếp tục hồi lưu trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp này được làm nguội và cô, tạo ra axit 3-(hyđrazincarbonyl) benzoic mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 181,0, Rt =0,27 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm axit 3-(hyđrazincarbonyl) benzoic (1,0 đương lượng), trietyl orthoformat (12 đương lượng), và $TsOH.H_2O$ (0,1 đương lượng) được đun nóng ở 60°C qua đêm, và sau đó được làm nóng tiếp đến 120°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước. Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra axit 3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl) benzoic ở dạng rắn màu trắng ở hiệu suất 61%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 191,0, Rt =0,44 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 7,74 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 13,39 (br. s., 1 H)

Tổng hợp axit 1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3- carboxylic



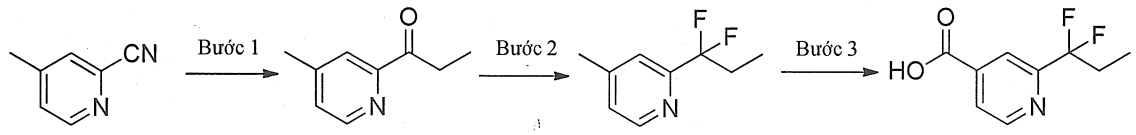
Bước 1: 5-brom-3-(triflometyl)pyriđin-2-ol (1,0 đương lượng), kali cacbonat (2,0 đương lượng) và DMF (0,2 M) được bổ sung trong bình đáy tròn được lắp thanh khuấy và được sục nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và iođoetan (1,2 đương lượng) được bổ sung qua xi lanh. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 30°C trong thời gian 4 giờ tại thời điểm đó phân tích LCMS cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được xử lý bằng cách phân chia vào nước và etyl axetat, pha nước được chiết 3 lần nữa bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 5-brom-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (83%). 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,32 - 1,50 (m, 3 H) 4,04 (q, *J*=7,17 Hz, 2 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,78 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 269,1/271,1, thời gian lưu = 0,72 phút

Bước 2: 5-brom-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng), $Mo(CO)_6$ (1,0 đương lượng), metanol (10,0 đương lượng) và THF (0,4 M) được bổ sung trong 2,0ml ống nghiệm dùng được

trong vi sóng. Hỗn hợp này được đậy nắp và khuấy trong khi DBU (3,0 đương lượng) được bổ sung vào, bọt sủi xuất hiện và ống được thông hơi và sau đó được làm nóng trong lò vi sóng ở 120°C trong thời gian 20 phút tại thời điểm đó phân tích LCMS cho thấy việc chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm (M+H = 250). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, cô, và tinh chế thông qua ISCO để tạo ra metyl 1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxylat (52% hiệu suất). LCMS (*m/z*) (M+H) = 250,0, thời gian lưu = 0,69 phút.

Bước 3: Lithi hyđroxit (1,0 M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxylat (1,0 đương lượng) trong THF (0,25M) và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Khi bắt đầu bổ sung LiOH, dung dịch chuyển từ trong thành màu cam cháy. Rxn được khuấy qua đêm tại thời điểm đó phân tích LCMS chỉ thị chuyển hóa thành M+H = 236. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không, và pha nước được axit hóa đến độ pH~3. Ppt màu nâu được tạo ra và lọc và sấy khô. Lượng đáng kể sản phẩm vẫn còn trong lớp nước nên nó được chiết 3 lần bằng EtOAc, sấy khô, lọc và cô. Các chất rắn được kết hợp để tạo ra axit 1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxylic (97 % hiệu suất),1^3C NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 166,2, 160,1, 148,3, 140,0, 125,5, 122,8, 110,6, 47,4, 14,7. LCMS (*m/z*) (M+H) = 236,0, thời gian lưu = 0,53 phút.

<u>Tổng hợp axit 2-(1,1-difloropropyl)isonicotinic</u>



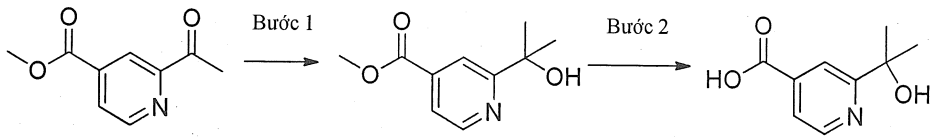
Bước 1: 3M etylmagiebromua trong đietyl ete (1,2 đương lượng) được bổ sung vào bình được sấy khô bằng ngọn lửa và 2-xyano-4-metylpyriđin (1,0 đương lượng) trong THF (0,5M) ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 20 phút và sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng trong nước axit xitric và sau đó được phân bố giữa etyl axetat

và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 1-(4-metylpyriđinyl-2-yl)propan-1-on ở 78% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 150,1, thời gian lưu = 0,35 phút.

Bước 2: DAST (3 đương lượng) được bổ sung vào 1-(4-metylpyriđinyl-2-yl)propan-1-on (1 đương lượng) trong DCM (0,46M) và etanol (0,8 đương lượng) và hỗn hợp này được hồi lưu trong khí quyển nitơ. Sau 5 giờ, phần khác etanol (0,8 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa và lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 2-(1,1-đifluopropyl)-4-metylpyriđin ở 70% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 172,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Bước 3: Kali permanganat (3 đương lượng) được bổ sung vào 2-(1,1-đifluopropyl)-4-metylpyriđin (1 đương lượng) trong nước (0,36M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 6 giờ. Phần kali permanganat khác (1,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường và sau đó được axit hóa bằng HCl 6N và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không để tạo ra axit 2-(1,1-đifluopropyl)isonicotinic ở 23% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 202,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

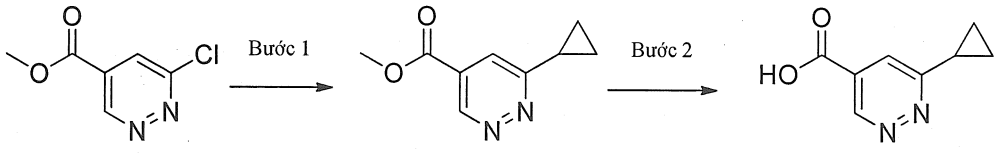
<u>Tổng hợp axit 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinic</u>



Bước 1: 3M dung dịch chứa metyl magiebromua trong đietyl ete (6 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa metyl-2-axetylisonicotinat (1,0 đương lượng) trong THF (0,089M) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước ở nhiệt độ đó và đưa đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra metyl 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinat ở hiệu suất 38%. LCMS *m/z* (M+H) = 196 thời gian lưu = 0,3 phút.

Bước 2: 2M Lithi hyđroxit (2 đương lượng) được bổ sung vào metyl 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinat (1,0 đương lượng) trong THF (0,3M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và 6M HCl (2 đương lượng) (độ pH=4) được bổ sung vào hỗn hợp đã cô này và sau đó được chiết bằng 3:1 clorofom:IPA hỗn hợp và lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không để thu được axit 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinic ở 91% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 182, thời gian lưu = 0,12 phút. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,40 (d, *J*=5,09 Hz, 16 H) 5,08 - 5,23 (m, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 1 H) 8,28 - 8,43 (m, 1 H)

Tổng hợp axit 6-xyclopropylpyriđazin-4- carboxylic

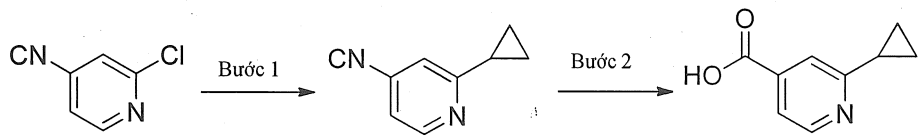


Bước 1: Dung dịch chứa $ZnCl_2$ (0,5M trong THF) (1,50 đương lượng) được bổ sung vào bình đáy tròn khô, tiếp theo là xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF) (1,50 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon. Dung dịch thu được khuấy trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung metyl 6-clopyriđazin-4-carboxylat

(1,0 đương lượng), $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng), và bột kẽm (0,15 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp thu được làm nóng đến 55°C qua đêm. Phân tích LCMS chỉ thị 90% chuyển đổi và hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, được tôi bằng H_2O, lọc qua xelit, chiết bằng EtOAc (3x), sấy khô, cô, và tinh chế trên khay ISCO SiO_2 bằng cách sử dụng 0% đến 100% EtOAc/heptan để tạo ra metyl 6-xyclopropylpyriđazin-4-carboxylat (39% hiệu suất),1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,12 - 1,34 (m, 4 H) 2,11 - 2,36 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 7,73 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,43 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 178,9, thời gian lưu = 0,46 phút.

Bước 2: Lithi hyđroxit (1,0 M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-xyclopropylpyriđazin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) trong THF (0,25M) và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Rxn được khuấy qua đêm tại thời điểm đó phân tích LCMS chỉ thị chuyển hóa thành M+H = 165. Các chất bay hơi (THF) được loại bỏ trong chân không, và pha nước được axit hóa đến độ pH~3-4 bằng HCl. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O và nước muối, chiết bằng EtOAc (3x), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra 6-xyclopropylpyriđazin-4-axit carboxylic (83% hiệu suất).LCMS (*m/z*) (M+H) = 164,8, thời gian lưu = 0,27 phút.

Tổng hợp axit 2-xyclopropylisonicotinic

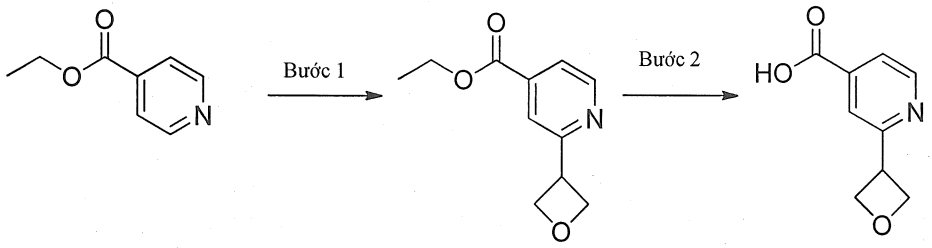


Bước 1: Dung dịch chứa kẽm clorua (0,5M trong THF, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào bình có đáy tròn được sấy khô trong lò, tiếp theo là xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung liên tục thành từng phần bao gồm 2-cloisonicotinonitril (1,0 đương lượng), dppf (0,12 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3$ (0,06 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được

tăng nhiệt độ đến 60°C trong 23 giờ. Tại thời điểm này, LC/MS cho thấy đã tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu và hình thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung amoni clorua và pha loãng bằng đietyl ete. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu. dầu được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh rửa giải bằng 100% heptan đến 50% etyl axetat:heptan để tạo ra 2-xyclopropylisonicotinonitril dưới dạng sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng ở hiệu suất 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 145,0, Rt =0,53 phút.

Bước 2: Natri hyđroxit (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-xyclopropylisonicotinonitril (1,0 đương lượng) trong etanol và nước (theo tỷ lệ 2:3, 1,7 M). Sau đó, hỗn hợp thu được làm nóng đến 80°C trong thời gian 90 phút. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện chân không. Cặn được pha loãng bằng nước và bằng 2M HCl đến độ pH= 5. Lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat ba lần. Các Sau đó, chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô trong điều kiện chân không để tạo ra axit 2-xyclopropylisonicotinic ở dạng rắn màu trắng với hiệu suất 99%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 164,0, Rt =0,26 phút.

Tổng hợp axit 2-(oxetan-3-yl)isonicotinic

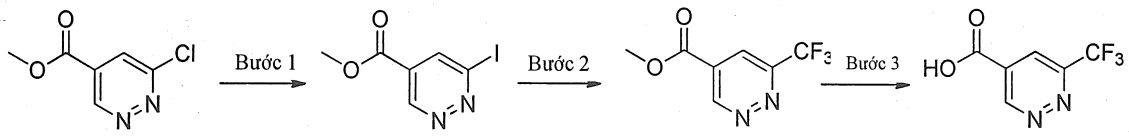


Bước 1: Axit sulphuric (2,0 đương lượng), sắt(II) sulfat heptahyđrat (0,3 đương lượng), 3-iođooxetan (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl isonicotinat (1,0 đương lượng) trong DMSO (0,1M). Hỗn hợp được làm nóng đến 40°C và sau đó được bổ sung hyđro peroxit (30% trong nước, 3,0 đương lượng). Sau 2 phút, thêm 0,3 đương lượng sắt (II) sulfat heptahyđrat được bổ sung vào và khuấy

trong thời gian 30 phút. Sau 30 phút, hyđro peroxit (3,0 đương lượng) và sắt (II) sulfat heptahyđrat (0,3 đương lượng) được bổ sung thêm và khuấy trong thời gian 15 phút ở 40°C. Sau 2 giờ, LC/MS cho thấy chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm. được tôi bằng cách bổ sung 1M NaOH và pha loãng bằng đietyl ete. Hỗn hợp được chiết ba lần nữa bằng đietyl ete, các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Nguyên liệu này được tinh chế tiếp thông qua sắc ký cột cực nhanh rửa giải bằng 100% heptan đến 20% etyl axetat:heptan đến 80% etyl axetat:heptan để tạo ra etyl 2-(oxetan-3-yl)isonicotinat ở dạng dầu không màu trong 14% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 208,1, Rt =0,48 phút.

Bước 2: Lithi hyđroxit (2,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-(oxetan-3-yl)isonicotinat (1,0 đương lượng) trong THF và nước (theo tỷ lệ 1:1, 0,45M). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng 2M HCl và pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra axit 2-(oxetan-3-yl)isonicotinic ở dạng rắn màu trắng đục ở hiệu suất 41%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 180,0, Rt =0,22.

<u>Tổng hợp axit 6-(triflometyl)pyriđazin-4- carboxylic</u>



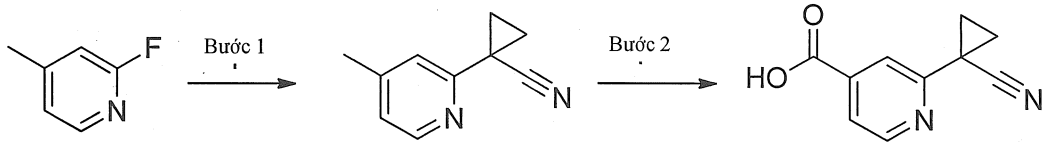
Bước 1: NaI (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-clopyriđazin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) trong HI (57% trọng lượng trong nước) (1,35M). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 40°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, sấy khô và cô trong chân không để tạo ra metyl

6-iođopyriđazin-4-carboxylat ở hiệu suất 87%.LCMS (m/z) (M+H) = 264,9, thời gian lưu = 0,48 phút.

Bước 2: DMF(0,28 M) được bổ sung vào hỗn hợp gồm metyl 6-iođopyriđazin-4-carboxylat (1,0 đương lượng) và [(phen)$CuCF_3$] (1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, pha loãng bằng ete và lọc qua xelit. Các chất hữu cơ được rửa bằng H_2O, nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra metyl 6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxylat với hiệu suất 99%. LCMS (m/z) (M+H) = 206,9, thời gian lưu = 0,53 phút.

Bước 3: LiOH (6,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxylat(1,0 đương lượng) trong THF/nước (theo tỷ lệ 1:1, 0,20 M). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, hỗn hợp này được cô để loại bỏ hầu hết THF và cặn được pha loãng bằng EtOAc và trung hòa bằng HCl 6N đến độ pH=2. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra axit 6-(triflometyl)pyriđazin-4- carboxylic ở hiệu suất 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 192,8, thời gian lưu = 0,37 phút. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 8,42 (d, J=1,57 Hz, 1 H), 9,81 (d, J=1,57 Hz, 1 H).

Tổng hợp axit 2-(1-xyanoxyclopropyl)isonicotinic

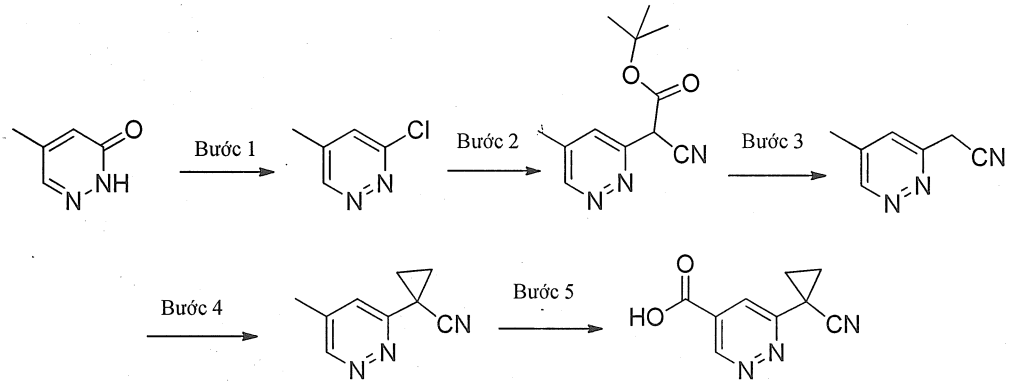


Bước 1: KHMDS trong PhMe (1,3 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp gồm xyclopropancarbonitril (4,0 đương lượng) và 2-flo-4-metylpyriđin (1,0 đương lượng) để tạo ra huyền phù sẫm. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ tại thời điểm đó phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng NH_4Cl (trong nước), chiết bằng EtOAc (3X), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra 1-(4-metylpyriđin-2-yl)xyclopropancarbonitril ở hiệu suất 38%. LCMS (*m/z*)

(M+H) = 158,8, thời gian lưu = 0,43 phút. Nguyên liệu thô được dùng trong bước tiếp theo.

Bước 2: Kali permanganat (6,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-metylpyriđin-2-yl)xyclopropancarbonitril (1,0 đương lượng) trong nước (0,16M). Hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng 2 M HCl đến độ pH=4 và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra axit 2-(1-xyanoxyclopropyl)isonicotinic ở hiệu suất 34%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 189,1, thời gian lưu = 0,53 phút.

Tổng hợp axit 6-(1-xyanoxyclopropyl)pyriđazin-4- carboxylic



Bước 1: dung dịch chứa 5-metylpyriđazin-3(2H)-on(1,0 đương lượng) in $POCl_3$ (2,3M) được đun nóng ở 90°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá xay và trung hòa bằng natri bicacbonat. Sau khi ba lần chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế thông qua pha thường sắc ký rửa giải bằng 30% EtOAc trong heptan. 3-clo-5-metylpyriđazin được phân tách ở hiệu suất 93%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 128,9, thời gian lưu = 0,37 phút.

Bước 2: Natri hyđrua (2,7 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-xyanoaxetat (1,0 đương lượng) trong THF (0,25M) trong bình được sấy khô bằng

ngọn lửa trong khí quyển Ar và làm nguội trong bể nước đá. Sau 30 phút, 3-clo-5-metylpyriđazin trong THF (2 M) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau vài phút, dung dịch được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó vi sóng được đun nóng ở 120°C trong thời gian 60 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó được làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế thông qua sắc ký pha thường. Tert-butyl 2-xyano-2-(5-metylpyriđazin-3-yl) axetat được phân tách ở 44% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 178,1, thời gian lưu = 0,90 phút.

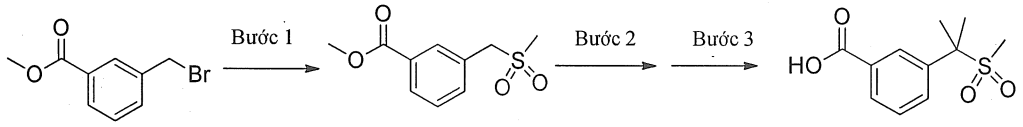
Bước 3: Axit 2,2,2- trifloaxetic (24 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-xyano-2-(5-metylpyriđazin-3-yl)axetat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1 M). Sau 1 giờ 45 phút, hỗn hợp phản ứng này được cô và sau đó được tinh chế thông qua sắc ký pha thường. Sản phẩm rửa giải ra tại thời điểm 90% EtOAc trong heptan. 2-(5-Metylpyriđazin-3-yl)axetonitril được phân tách ở 81% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 134,0, thời gian lưu = 0,25 phút.

Bước 4: 2-(5-metylpyriđazin-3-yl)axetonitril được hòa tan trong DMF (0,1 M) trong bình được sấy khô bằng ngọn lửa trong khí quyển Ar và sau đó đã được làm nguội trong bể nước đá. Natri hyđrua (3 đương lượng) được bổ sung vào. Sau 30 phút, 1,2-đibrometan (1 đương lượng) được bổ sung vào. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được rót vào nước. Sản phẩm được chiết bằng ba phần EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Các chất hữu cơ được cô và sau đó được tinh chế thông qua sắc ký pha thường. Sản phẩm rửa giải ra tại thời điểm 20% EtOAc trong heptan. 1-(5-Metylpyriđazin-3-yl)xyclopropancarbonitril được phân tách với hiệu suất 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 160,2, thời gian lưu = 0,40 phút.

Bước 5: Selen đioxit (4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(5-metylpyriđazin-3-yl)xyclopropancarbonitril (1,0 đương lượng) trong pyriđin (0,38 M) trong khí quyển Ar. Sau khi làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 ngày, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội trong bể nước đá và nước được bổ sung vào. Sau khi

rửa bằng etyl axetat, pha nước được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch HCl 6N và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô để tạo ra axit 6-(1-xyanoxyclopropyl)pyriđazin-4-carboxylic ở hiệu suất 36%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 190,2, thời gian lưu = 0,36 phút.

Tổng hợp axit 3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl) benzoic



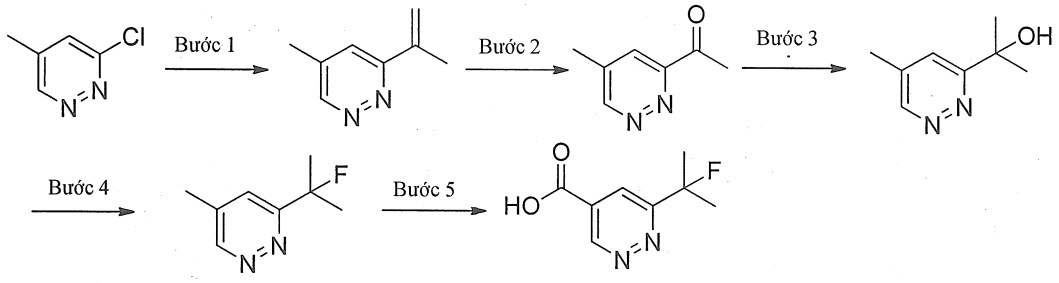
Bước 1: Natri metansulfonat (2,0 đương lượng) được bổ sung vào metyl 3-(brommetyl) benzoat (1,0 đương lượng) trong THF (0,44M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá. Chất rắn được gom bằng cách lọc và làm khô qua đêm trong chân không để tạo ra metyl 3-((metylsulfonyl)metyl) benzoat ở 95% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 229,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Bước 2: Natri t-butoxit (3,0 đương lượng) và 2,0M metyl iođua trong đietyl ete (2,2 đương lượng) được bổ sung vào metyl 3-((metylsulfonyl)metyl) benzoat (1,0 đương lượng) trong THF (0,16M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 50% etyl axetat trong heptan để tạo ra metyl 3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl) benzoat ở 70% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 257,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Bước 3: Lithi hyđroxit được bổ sung vào metyl 3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl) benzoat (1,0 đương lượng) trong 10:1 hỗn hợp gồm THF và nước (0,5M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong nước sau đó được axit hóa bằng

1,0N HCl đến độ pH=3. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra axit 3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl) benzoic ở 95% hiệu suất. LCMS *m/z* (M+H) = 243,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Tổng hợp axit 6-(2-flopropan-2-yl)pyriđazin-4- carboxylic



Bước 1: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-đioxaborolan (1,4 đương lượng), 2,0M natri cacbonat (3,0 đương lượng), $Pd(PPh_3)_4$ (0,02 đương lượng) được bổ sung vào 3-clo-5-metylpyriđazin (1,0 đương lượng) trong DME (0,5M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong thời gian 18 giờ sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 30% etyl axetat trong heptan để tạo ra 5-metyl-3-(prop-1-en-2-yl)pyriđazin ở hiệu suất 58%. LCMS *m/z* (M+H) = 134,8, thời gian lưu = 0,44 phút.

Bước 2: Ozon được sục trong thời gian 10 phút vào 5-metyl-3-(prop-1-en-2-yl)pyriđazinin điclometan (0,5M) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cô. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 50% etyl axetat trong heptan để tạo ra 1-(5-metylpyriđazin-3-yl)etanon ở 50% hiệu suất. LCMS *m/z*(M+H) = 136,8, thời gian lưu = 0,36 phút.

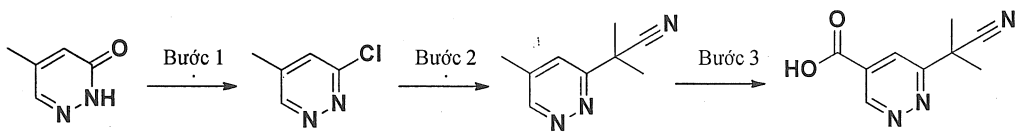
Bước 3: 3,0M metylmagiebromua trong đietyl ete (1,1 đương lượng) được bổ sung vào 1-(5-metylpyriđazin-3-yl)etanon (1,0 đương lượng) trong THF (0,5M) ở -0°C và

hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng trong nước axit xitric và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 40% etyl axetat trong heptan để tạo ra 2-(5-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-ol ở hiệu suất 49%. LCMS *m/z* (M+H) = 152,9, thời gian lưu = 0,76 phút.

Bước 4: DAST (1,2 đương lượng) được bổ sung vào 2-(5-metylpyriđazin-3-yl)propan-2-ol (1 đương lượng) trong DCM (0,46M) ở -15°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 1 giờ trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=8 và phân bố giữa nước và điclometan. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không. Chất thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 50% etyl axetat trong heptan để tạo ra 3-(2-flopropan-2-yl)-5-metylpyriđazin ở hiệu suất 52%. LCMS *m/z* (M+H) = 154,8, thời gian lưu = 0,42 phút.

Bước 5: Selen đioxit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào 3-(2-flopropan-2-yl)-5-metylpyriđazin (1 đương lượng) trong pyriđin (0,38 M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ môi trường và cô. Chất thô đã cô được hòa tan trong nước và sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH= 3. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện chân không để tạo ra axit 2-(1,1-difluoropropyl)isonicotinic ở hiệu suất 89%. LCMS *m/z* (M+H) = 184,9, thời gian lưu = 0,63 phút.

<u>Tổng hợp axit 6-(2-xyanopropan-2-yl)pyriđazin-4- carboxylic</u>



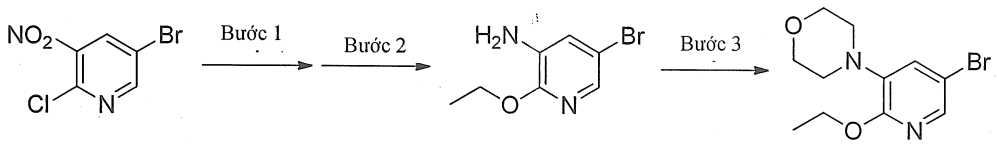
Bước 1: Dung dịch chứa 5-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong $POCl_3$ (2 M) được tăng nhiệt độ đến 90°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá xay và pH được trung hòa bằng cách sử dụng rắn $NaHCO_3$. Hợp chất này được chiết bằng EtOAc (3x); các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Dung môi được làm bay hơi và cặn thô được tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng các chất rửa giải 30% EtOAc:hexan để tạo ra 3-clo-5-metylpyriđazin dưới dạng chất lỏng màu hơi vàng ở hiệu suất 93% . ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (s, 1H), 7,36 (s, 1H) và 2,39 (s, 3H). LCMS *m/z* (M+H) = 129,13.

Bước 2: Dung dịch chứa LDA (2M trong THF, 2,5 đương lượng) trong THF (1M) được làm lạnh đến -78°C tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt isobutyronitril (2,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút và lại được làm lạnh đến -78°C tiếp theo là bổ sung dung dịch chứa 3-clo-5-metylpyriđazin (1,0 đương lượng) trong THF. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tạo thành được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và để lại để khuấy trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch bão hòa chứa NH_4Cl tiếp theo là chiết bằng EtOAc (3 x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na2SO4 khan. Dung môi được làm bay hơi và cặn thô được tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng các chất rửa giải 50% EtOAc: hexan để tạo ra 2-metyl-2-(5-metylpyriđazin-3-yl)propannitril như sản phẩm mong muốn chất rắn có nhiệt độ nóng chảy thấp màu trắng nhạt (76%). ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,42 (s, 3H) và 1,87 (s, 6H). LCMS *m/z* (M+H) = 162,42.

Bước 3: SeO_2 (2,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-metyl-2-(5-metylpyriđazin-3-yl)propannitril (1,0 đương lượng) trong pyriđin (1,2 M). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 90°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bằng TLC), hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá xay tiếp theo là chiết bằng EtOAc (2 x). Các chất hữu

cơ được gạn và độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 đến 4 bằng cách sử dụng 6N HCl tiếp theo là chiết bằng EtOAc (3 x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na2SO4 khan, lọc và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cuối cùng hợp chất thô được nghiền cùng với *n*-pentan để thu được axit 6-(2-xyanopropan-2-yl)pyriđazin-4- carboxylic như sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu vàng nhạt (51%). ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 8,21 (s, 1H) và 1,82 (s, 6H). LCMS *m/z* (M+H) = 192,28.

Tổng hợp 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin



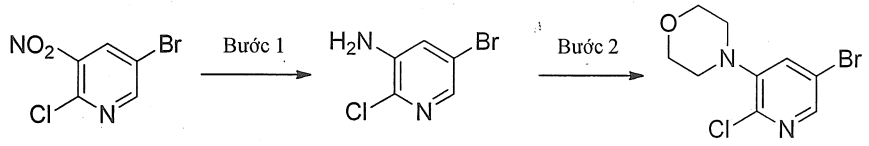
Bước 1: Natri etoxit (21% trọng lượng dung dịch trong EtOH, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-2-clo-3-nitropyriđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,25M) ở 25°C và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 75°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hỗn hợp 1:1 1 M axit xitric và nước và etanol được loại bỏ bằng cách cô. Cặn được chiết bằng ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Phân ly được 5-brom-2-etoxy-3-nitropyriđin ở dạng dầu màu nâu mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (m/z) (M+H) = 246,8/248,8, Rt =0,95 phút.

Bước 2: Kẽm (5,5 đương lượng) và amoni clorua (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-2-etoxy-3-nitropyriđin (1,0 đương lượng) trong MeOH và DCM (theo tỷ lệ 1:10; 0,3M) ở 25°C và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 75°C và khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua chốt ngắn bằng xelit, rửa bằng DCM, và sau đó được cô. Cặn được đưa vào etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 50% etyl axetat gradien. Phân ly được 5-

brom-2-etoxypyriđin-3-amin ở dạng rắn màu nâu ở hiệu suất 79%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 216,9/218,9, Rt =0,75 phút.

Bước 3: NaH (1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa5-brom-2-etoxypyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,5M) ở 0°C và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút tiếp theo là bổ sung bis(2-brometyl) ete (4 đương lượng). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 90°C và khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 25% axeton građien. Phân ly được 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin ở dạng rắn màu cam ở hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,9/288,9, Rt =0,93 phút.

Tổng hợp 4-(5-brom-2-clopyriđin-3-yl)morpholin

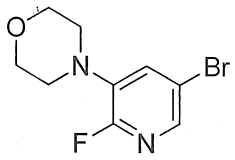


Bước 1: Kẽm (5,5 đương lượng) và amoni clorua (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-2-clo-3-nitropyriđin (1,0 đương lượng) trong MeOH và DCM (theo tỷ lệ 1:10; 0,45M) ở 25°C và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 65°C và khuấy trong thời gian 5 giờ. Thêm kẽm (2,5 đương lượng) và amoni clorua (2,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 65°C thêm 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua chốt ngắn bằng xelit. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Phân ly được 5-brom-2-clopyriđin-3-amin dưới dạng chất rắn màu trắng đục ở hiệu suất 35% mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 206,8/208,8, thời gian lưu = 0,62 phút.

Bước 2: NaH (1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 5-brom-2-clopyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,2 M) ở 0°C và hỗn hợp này được

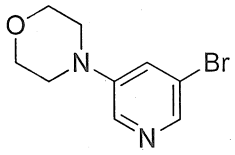
nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút tiếp theo là bổ sung bis(2-brometyl) ete (3 đương lượng). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được rót lên nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 50% axeton gradien. Phân ly được 4-(5-brom-2-clopyriđin-3-yl)morpholin ở dạng rắn màu vàng ở 71% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 276,9/278,9, Rt =0,81 phút.

Tổng hợp 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin



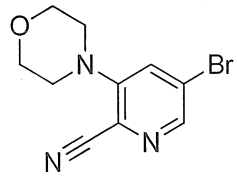
3-amino-5-brom-2-flopyriđin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch làm mát trong bể nước đá chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 3,0 đương lượng) trong DMF (1,4 M). Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và sau đó được xử lý bằng bis(2-brometyl) ete (1,5 đương lượng). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C và khuấy trong thời gian 35 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được rót vào bốn thể tích nước. Chất kết tủa thu được gom bằng cách lọc trong chân không. bánh lọc được rửa hai lần bằng nước và hai lần bằng heptan. Chất rắn màu nâu vàng nhạt này được làm khô trong chân không cao để tạo ra 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin ở hiệu suất 83%.LCMS (*m/z*) (M+H) = 260,9/262,9, thời gian lưu = 0,74 phút.

Tổng hợp 4-(5-brompyriđin-3-yl)morpholin



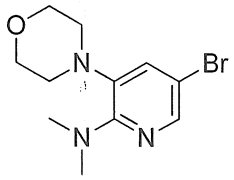
NaH (1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3-amino-5-brompyriđin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,6M) ở 0°C và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút tiếp theo là bổ sung bis(2-brometyl) ete (3 đương lượng). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C và khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được rót lên nước và chiết ba lần bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 75% etyl axetat građien. Phân ly được 4-(5-brompyriđin-3-yl)morpholin ở dạng rắn màu vàng ở hiệu suất 40%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 242,9/244,9, Rt =0,39 phút.

Tổng hợp 5-brom-3-morpholinopicolinonitril



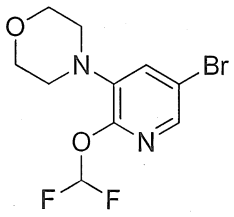
Dung dịch chứa 5-brom-3-flopicolinonitril (1,0 đương lượng) trong axetonitril (0,5M) được xử lý bằng morpholin (1,1 đương lượng), và DIEA (2,0 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở 90 °C trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước (12ml) và lọc. Chất kết tủa được làm khô trong không khí để tạo ra 5-brom-3-morpholinopicolinonitril ở dạng tinh thể rắn màu vàng ở hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 267,9/269,9, thời gian lưu = 0,79 phút.

Tổng hợp 5-brom-N,N-đimetyl-3-morpholinopyriđin-2-amin



Đimetylamin, 5,6M trong etanol (4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,3M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được cô một phần trong chân không. Bốn thể tích nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ và lọc. Chất rắn màu hơi hồng được làm khô trong không khí để tạo ra 5-brom-N,N-đimetyl-3-morpholinopyriđin-2-amin ở hiệu suất 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 285,8/287,8, thời gian lưu = 0,50 phút.

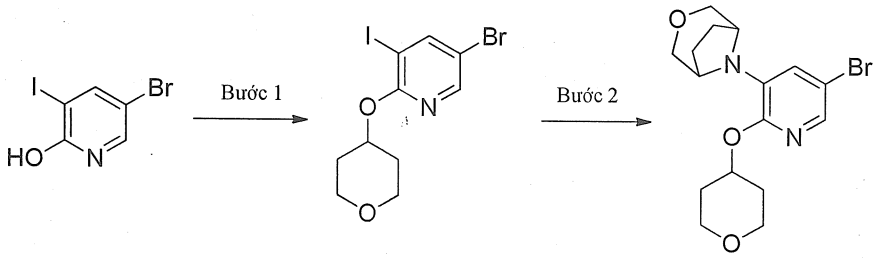
Tổng hợp 4-(5-brom-2-(điflometoxy)pyriđin-3-yl)morpholin



Natri 2-clo-2,2-đifloaxetat (2 đương lượng) và natri hyđroxit (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-3-morpholinopyriđin-2-ol (1,0 đương lượng) trong DMF (0,38 M) và phản ứng được tăng nhiệt độ đến 55°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng tiếp đến 90°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được hòa tan lại trong DCM và một vài giọt metanol và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat građien. Phân ly được 4-(5-brom-2-(điflometoxy)pyriđin-3-yl)morpholin. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 2,95 – 3,14 (m, 4H), 3,54 – 3,93 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 72,4 Hz,

1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 308,9/310,9, thời gian lưu = 0,87 phút.

Tổng hợp 8-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan

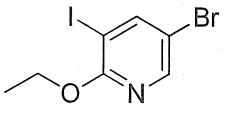


Bước 1: 4-hyđroxytetrahyđropyran (1,2 đương lượng), PPh_3 (1,25 đương lượng) và DIAD (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-3-iođo-2-hyđroxypyriđin (1,0 đương lượng) trong THF (0,18 M) ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Thêm 4-hyđroxytetrahyđropyran (1,2 đương lượng), PPh_3 (1,25 đương lượng), và DIAD (1,2 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô, và cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 20% etyl axetat građien. Phân ly được 5-brom-3-iođo-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin ở dạng dầu không màu in 55% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 384,0/386,0, Rt =0,88 phút.

Bước 2: 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan (1,3 đương lượng), NaOtBu (3 đương lượng), và Xantphos (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-3-iođo-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin (1,0 đương lượng) trong toluen (0,15M) trong bình vi sóng và hỗn hợp này được loại khí bằng Ar. $Pd(dba)_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được loại khí tiếp và sau đó được bịt kín và đun nóng ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được rót lên dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp

sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 30% etyl axetat gradien. Phân ly được 8-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan ở dạng rắn màu vàng nhạt ở hiệu suất 67%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 369,1/371,1, Rt =0,95 phút.

Tổng hợp 5-brom-2-etoxy-3-iođopyriđin



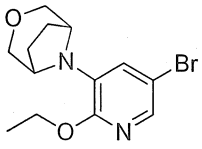
$NaNO_2$ (1,4 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 5-brom-2-etoxypyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong hỗn hợp gồm dung dịch HCl đậm đặc và nước (theo tỷ lệ 1:1,3, 0,2 M) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. 0,3 M dung dịch chứa KI trong nước (3 đương lượng) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này, mà sau đó được nâng nhiệt độ lên đến 25°C và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào phễu chiết và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri sulfit trong nước bão hòa, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 15% etyl axetat gradien. Phân ly được 5-brom-2-etoxy-3-iođopyriđin ở dạng rắn màu trắng ở 71% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 327,9/329,9, Rt =1,10 phút.

Phương pháp 4:

Amin (1,3 đương lượng), NaOtBu (3 đương lượng), và Xantphos (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa iođua ban đầu (1,0 đương lượng) trong toluen (0,15M) trong bình vi sóng và hỗn hợp này được loại khí bằng Ar. $Pd(dba)_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được loại khí tiếp và sau đó được bịt kín và đun nóng ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được rót lên dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo

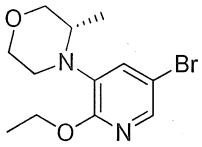
phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 30% etyl axetat gradien.

Tổng hợp 8-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan



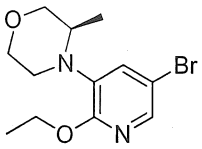
Phương pháp 4 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-2-etoxy-3-iođopyriđin và 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan để thu được 8-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan dưới dạng dầu màu cam nhạt ở 46% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 312,9/314,9, thời gian lưu = 0,97 phút.

Tổng hợp (S)-4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-metylmorpholin



Phương pháp 4 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-2-etoxy-3-iođopyriđin và (S)-3-metylmorpholin để tạo ra (S)-4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-metylmorpholin dưới dạng dầu màu cam nhạt ở hiệu suất 12%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,9/302,9, Rt =0,91 phút.

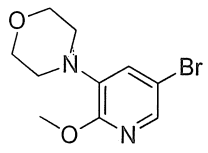
Tổng hợp (R)-4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-metylmorpholin



Phương pháp 4 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-2-etoxy-3-iođopyriđin và (R)-3-metylmorpholin để tạo ra (R)-4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-

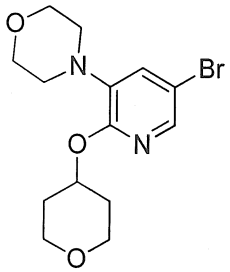
metylmorpholin ở dạng dầu màu vàng nhạt trong 17% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,9/302,9, thời gian lưu = 0,92 phút.

Tổng hợp 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin



NaOMe (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,13M) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được rót lên nước, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Phân ly được 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin ở dạng rắn màu cam nhạt ở 95% hiệu suất mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 272,9/274,9, Rt =0,78 phút.

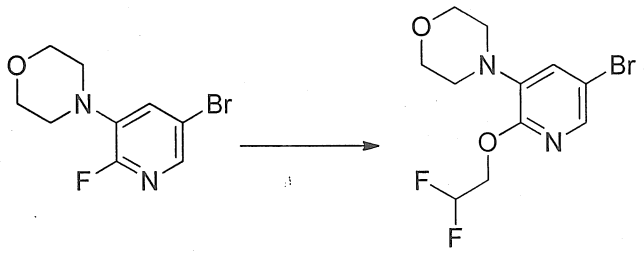
Tổng hợp 4-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin



NaH (2,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-hyđroxytetrahyđropyran (2 đương lượng) trong đioxan (0,2 M) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được rót lên nước, và chiết ba lần bằng etyl axetat.

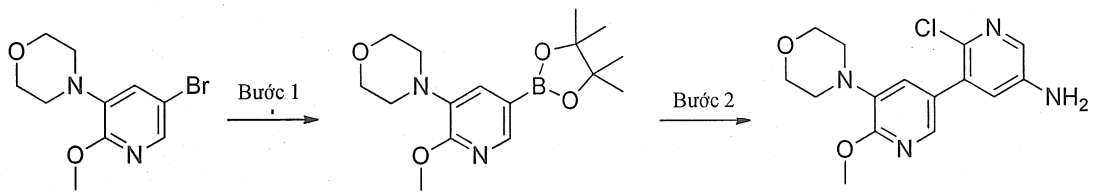
Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 50% đến 100% etyl axetat građien. Phân ly được 4-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin ở dạng dầu màu vàng nhạt ở hiệu suất 83%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 343,0/344,9, thời gian lưu = 0,86 phút.

Tổng hợp 4-(5-brom-2-(2,2-đifloetoxy)pyriđin-3-yl)morpholin



Natri hyđrua (2,0 đương lượng) trong khí quyển nitơ được bổ sung vào dung dịch chứa 2,2-đifluroetanol (2,0 đương lượng) trong đioxan (0,13M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322,9/324,9, thời gian lưu = 0,89 phút.

Tổng hợp 4-(2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)morpholin



Bước 1: Bis(pinacolato)đibo (1,5 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng), và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-brom-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong 1,4-đioxan (0,15M). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 120°C trong 18 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng DCM và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra 4-(2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)morpholin thô (hiệu suất được giả định là 100%) dưới dạng cặn màu nâu mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, thời gian lưu = 0,81 phút.

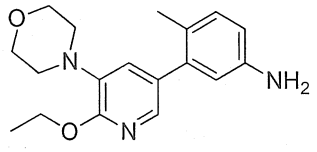
Bước 2: 5-brom-6-clopyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng), và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DME (0,15M). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng 2:1 DCM:MeOH và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 50% đến 100% etyl axetat gradien. Phân ly được 2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin dưới dạng cặn màu nâu ở 73% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, thời gian lưu = 0,60 phút.

Phương pháp 5:

Dung dịch chứa aryl bromua (1,0 đương lượng) và este boronic (1,2 đương lượng) trong DME (0,15M) và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3 đương lượng) được sục Ar trong thời gian 5 phút. Sau đó, sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này lại được sục Ar và sau đó được đun nóng ở 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp nầy được rót lên nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat gradien hoặc DCM và 0% đến 15%

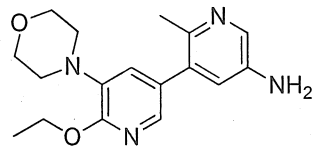
metanol gradien, hoặc trong các trường hợp khác cặn thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylanilin



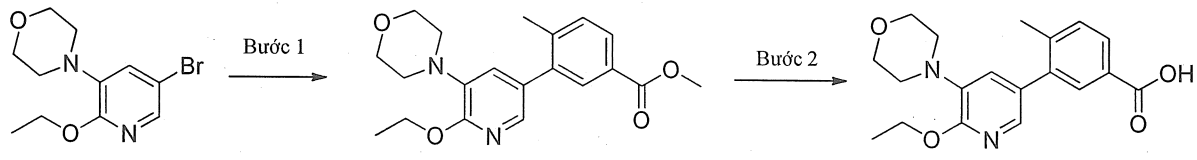
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin và 5-amino-2-metylphenylaxit boronic, pinacol este. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat gradien. Phân ly được 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylanilin ở dạng dầu màu vàng nhạt ở 91% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314,1, Rt =0,60 phút.

Tổng hợp 6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol gradien. Phân ly được 6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng rắn màu nâu nhạt ở hiệu suất 96%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 315,1, Rt =0,52 phút.

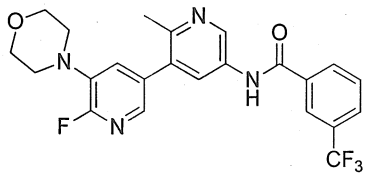
Tổng hợp 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylaxit benzoic



Bước 1: Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin và metyl 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzoat. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat građien. Phân ly được metyl 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylbenzoat ở dạng rắn màu trắng ở hiệu suất 57%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 357,1, Rt =1,01 phút.

Bước 2: 2,0M trong nước LiOH (6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa metyl 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylbenzoat (1,0 đương lượng) trong THF/MeOH (theo tỷ lệ 2:1, 0,1 M) và hỗn hợp này được đun nóng ở 45°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Phân ly được axit 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylbenzoic ở dạng rắn màu cam nhạt mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 343,1, thời gian lưu = 0,81 phút.

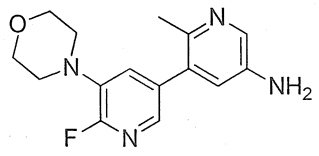
Tổng hợp N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin và N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-

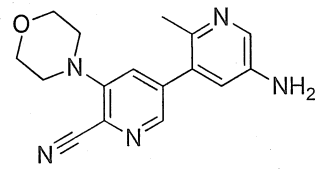
yl)-3-(triflometyl)benzamit. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng rắn màu nâu nhạt ở hiệu suất 100%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,1, Rt =0,75 phút.

Tổng hợp 6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



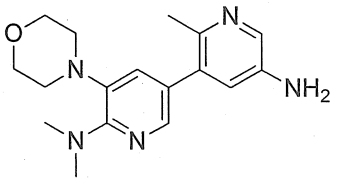
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-flopyriđin-3-yl)morpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng dầu màu nâu nhạt ở hiệu suất 100%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 289,0, thời gian lưu = 0,45 phút.

Tổng hợp 5'-amino-2'-metyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6-carbonitril



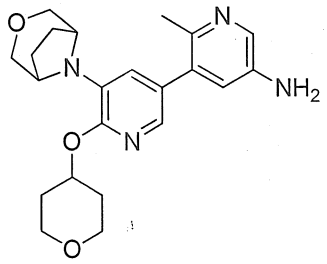
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-3-morpholinopicolinonitril và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 5'-amino-2'-metyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6-carbonitril ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 296,0, thời gian lưu = 0,46 phút.

Tổng hợp N6',N6',2-trimetyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5,6'-điamin



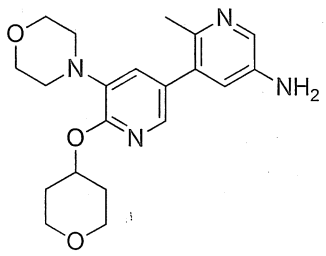
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 5-brom-N,N-đimetyl-3-morpholinopyriđin-2-amin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat và 0% đến 5% methanol. Phân ly được N6',N6',2-trimetyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5,6'-điamin dưới dạng cặn màu nâu ở hiệu suất 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314,1, thời gian lưu = 0,32 phút.

Tổng hợp 5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-metyl-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



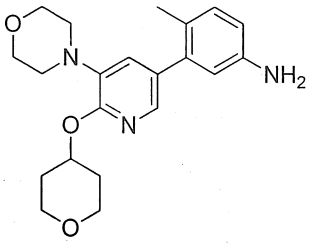
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 8-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-metyl-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng dầu màu nâu nhạt ở hiệu suất 98%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 397,0, thời gian lưu = 0,56 phút.

Tổng hợp 2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



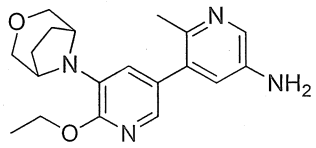
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin dưới dạng cặn màu nâu ở 46% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 371,1, thời gian lưu = 0,51 phút.

Tổng hợp 4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)anilin



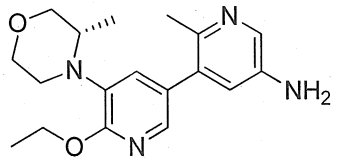
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,15 đương lượng). Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)anilin dưới dạng cặn màu nâu ở hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 370,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Tổng hợp 5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6'-etoxy-2-metyl-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



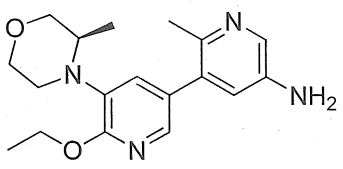
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 8-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6'-etoxy-2-metyl-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng dầu màu nâu nhạt ở hiệu suất 92%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 341,0, thời gian lưu = 0,58 phút.

Tổng hợp (S)-6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



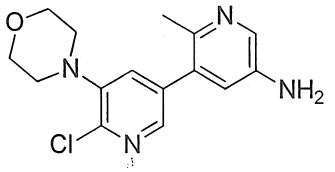
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng (S)-4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-metylmorpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được sử dụng không cần tinh chế thêm. Phân ly được (S)-6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng dầu màu nâu nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329,1,0, thời gian lưu = 0,53 phút.

Tổng hợp (R)-6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



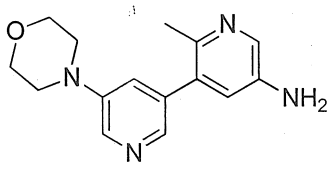
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng (R)-4-(5-brom-2-etoxypyriđin-3-yl)-3-metylmorpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat građien. Phân ly được (R)-6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329,1,0, thời gian lưu = 0,53 phút.

Tổng hợp 6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



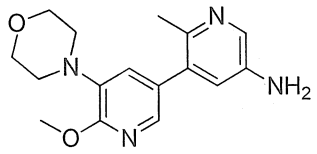
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brom-2-clopyriđin-3-yl)morpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng bọt màu vàng nhạt ở hiệu suất 100%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 305,0, thời gian lưu = 0,47 phút.

Tổng hợp 2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



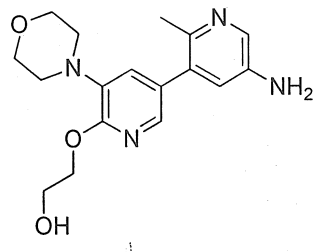
Phương pháp 5 được tiếp nối bằng cách sử dụng 4-(5-brompyriđin-3-yl)morpholin và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol građien. Phân ly được 2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin dưới dạng dầu màu nâu nhạt ở hiệu suất 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 271,0, thời gian lưu = 0,27 phút.

6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 4 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 6,89 (br. s., 1 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,0, thời gian lưu = 0,45 phút.

Tổng hợp 2-((5'-amino-2'-metyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6-yl)oxy)etanol



NaH (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etylen glycol (5 đương lượng) trong đioxan (0,1 M) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút 6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin(1,0 đương lượng) sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 24 giờ. Thêm etylen glycol (5 đương lượng) và NaH (5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 105°C thêm 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được rót lên nước, và

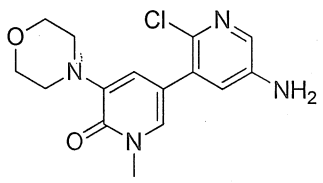
chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Phân ly được 2-((5'-amino-2'-metyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6-yl)oxy)etanol ở dạng dầu màu nâu nhạt in 95% hiệu suất mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 331,1 thời gian lưu = 0,39 phút.

Phương pháp 6:

HOAT (1,3 đương lượng), *i*-Pr_2NEt (3 đương lượng), và EDC (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa amin (1,0 đương lượng) và axit (1,1 đương lượng) trong DMA (0,15M) ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 giờ ở 25°C. Hỗn hợp này được rót lên nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Phương pháp 7:

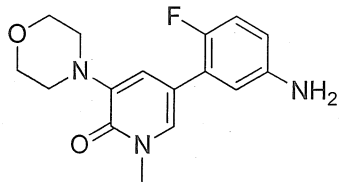
Tổng hợp 5'-amino-2'-clo-1-metyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6(1H)-on



5-brom-6-clopyriđin-3-amin (1,00 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,15M dung dịch chứa 1-metyl-3-morpholino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng 2:1 DCM:MeOH và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (etyl axetat với 0% đến 10% metanol građien) để tạo ra 5'-amino-2'-clo-1-metyl-5-

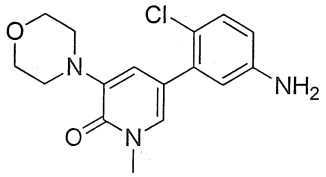
morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6(1H)-on (56,6% hiệu suất) dưới dạng cặn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, thời gian lưu = 0,45 phút.

Tổng hợp 5-(5-amino-2-florophenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on



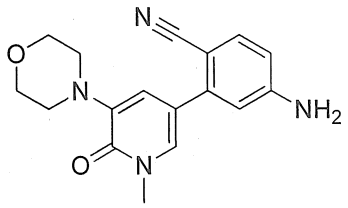
Phương pháp 7 được tiếp tục điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra 5-(5-amino-2-florophenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on(52,2 % hiệu suất) dưới dạng cặn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 304,0, thời gian lưu = 0,40 phút.

Tổng hợp 5-(5-amino-2-clophenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on



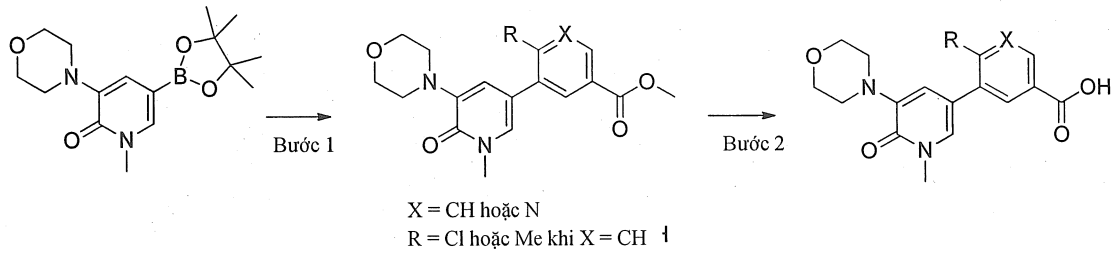
Phương pháp 7 tiếp tục được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp thu được 5-(5-amino-2-clophenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (52,1% hiệu suất) dưới dạng cặn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 320,1, thời gian lưu = 0,46 phút.

Tổng hợp 4-amino-2-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzonitril

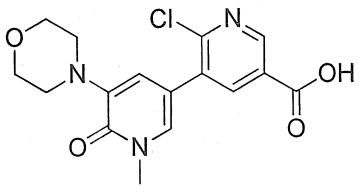


Phương pháp 7 tiếp tục được điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp thu được 4-amino-2-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzonitril (63,4% hiệu suất) ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 310,9, thời gian lưu = 0,56 phút.

Phương pháp 8:



Tổng hợp axit 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5- carboxylic

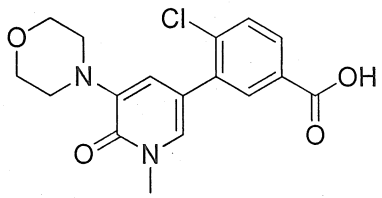


Bước 1: Metyl 5-brom-6-clonicotinat (1,00 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,15M dung dịch chứa 1-metyl-3-morpholino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 120°C trong thời gian 15 phút trong lò

vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng 2:1 DCM:MeOH và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (etyl axetat with 0% đến 10% metanol gradien) để tạo ra metyl 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylat (29,0% hiệu suất) ở dạng rắn màu vàng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 364,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

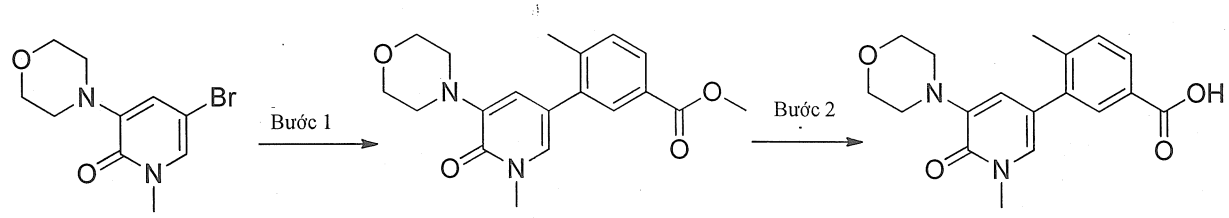
Bước 2: 2,0M lithi hyđroxit trong nước (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,23M dung dịch chứa metyl 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylat (1,00 đương lượng) trong THF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch nước HCl và cô để tạo ra axit 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5- carboxylic thô ở dạng rắn màu vàng (hiệu suất được giả định 100%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 350,0, thời gian lưu = 0,52 phút.

Tổng hợp axit 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5- carboxylic



Phương pháp 8 được tiếp tục điều chế bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp thu được axit 4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl) benzoic ở dạng rắn màu vàng (hiệu suất được giả định 100%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 349,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

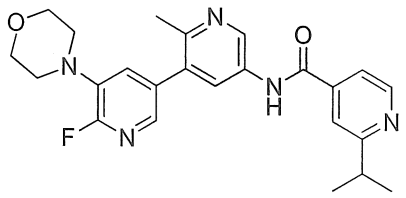
Tổng hợp 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)axit benzoic



Bước 1: Metyl 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzoat (1,5 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch nước natri cacbonat 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong DME (0,18 M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 90°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan tiếp theo là 10% metanol trong etyl axetat. Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra metyl 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl) benzoat ở hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 343,2, thời gian lưu = 0,70 phút.

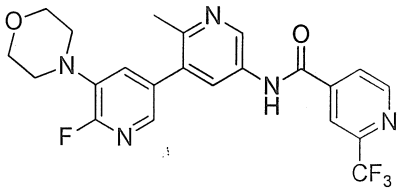
Bước 2: Lithi hyđroxit (2M dung dịch, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl) benzoat (1,0 đương lượng) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH= 2 và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, và chất kết tủa được lọc bỏ để tạo ra axit 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl) benzoic dưới dạng sản phẩm mong muốn ở 91% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

<u>Tổng hợp N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit</u>



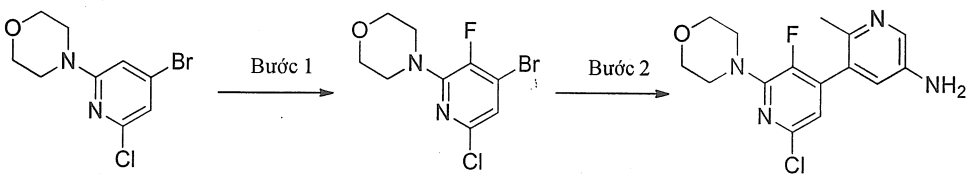
Phương pháp 6 được tiếp nối bằng cách sử dụng 6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin và axit 2-isopropylisonicotinic. Phân ly được N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotin amit ở dạng dầu màu nâu nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 436,3, Rt =0,52 phút.

Tổng hợp N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



Phương pháp 6 được tiếp nối bằng cách sử dụng 6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin và axit 2-(triflometyl)pyriđin-4- carboxylic. Phân ly được N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotin amit ở dạng dầu màu nâu nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,2, Rt =0,65 phút.

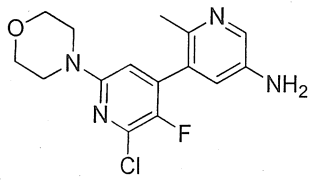
Tổng hợp 6'-clo-3'-flo-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin



Bước 1: 4-(4-brom-6-clopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong axetonitril (0,1 M). Flo được chọn (1,1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 10% etyl axetat/heptan) để tạo ra 4-(4-brom-6-clo-3-flopyriđin-2-yl)morpholin ở hiệu suất 42% và 4-(4-brom-6-clo-5-flopyriđin-2-yl)morpholin trong 14% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 294,7, thời gian lưu = 0,95 và 0,99 phút.

Bước 2: $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-brom-6-clo-3-flopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,7 đương lượng) trong DME (0,04 M) và natri cacbonat (2M, 3,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (10% metanol:etyl axetat:heptan) để tạo ra 6'-clo-3'-flo-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin ở dạng rắn màu vàng ở hiệu suất 39%. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 4 H) 3,66 (br. s., 2 H) 3,80 - 3,85 (m, 4 H) 6,63 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 8,08 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H)

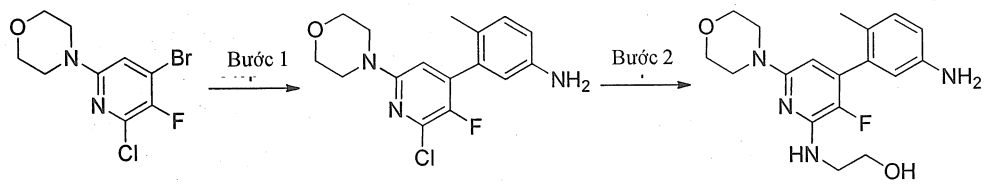
<u>Tổng hợp 2'-clo-3'-flo-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin</u>



$Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-brom-6-clo-5-flopyriđin-2-yl)morpholin

(1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,4 đương lượng) trong DME (0,02 M)) và Na_2CO_3 (2M trong nước) (3,0 đương lượng) và làm tăng nhiệt độ (kiểu nhiệt năng) ở 100°C trong thời gian 2 giờ. LCMS thể hiện tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu chuyển hóa sạch đẹp thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng EtOAc (3 X). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Hỗn hợp này được hấp phụ vào xelit và tinh chế theo ISCO sắc ký cột cực nhanh (silica gel, 10% metanol trong EtOAc:heptan). Các phân đoạn sản phẩm được rửa giải quanh 40% EtOAc và cô để tạo ra 2'-clo-3'-flo-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin ở hiệu suất 77% ở dạng rắn màu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322,9, thời gian lưu = 0,62 phút.

Tổng hợp 2-((4-(5-amino-2-metylphenyl)-3-flo-6-morpholinopyriđin-2-yl)amino)etanol



Bước 1: $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-brom-6-clo-5-flopyriđin-2-yl)morpholin

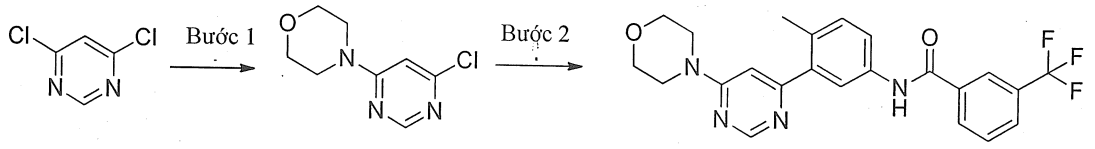
(1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin

(1,2 đương lượng) trong DME (0,1 M) và Na_2CO_3 (2M trong nước) (3,0 đương lượng) và làm tăng nhiệt độ (kiểu nhiệt năng) ở 100°C trong thời gian 2 giờ. LCMS thể hiện tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu với chuyển hóa sạch đẹp thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng EtOAc (3 X). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Hỗn hợp này được hấp phụ vào xelit và tinh chế theo ISCO sắc ký cột cực nhanh (silica gel, 10% metanol trong EtOAc:heptan). Các phân đoạn sản phẩm được rửa giải quanh 40% EtOAc và cô

để tạo ra 3-(2-clo-3-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin ở hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322, thời gian lưu = 0,62 phút.

Bước 2: 3-(2-clo-3-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng), 2-aminoetanol (50 đương lượng), DIPEA (2,0 đương lượng) trong NMP (0,2) được bổ sung trong bình vi sóng. Bình này được đậy kín bằng nắp gấp. Sau đó phản ứng được làm nóng đến 250°C trong thời gian 30 phút làm nóng bằng vi sóng. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khô trên natri sulfat. Hỗn hợp được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng 10% metanol trong etyl axetat để tạo ra 2-((4-(5-amino-2-metylphenyl)-3-flo-6-morpholinopyriđin-2-yl)amino)etanol ở hiệu suất 43%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 347,0, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 1:Tổng hợp N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



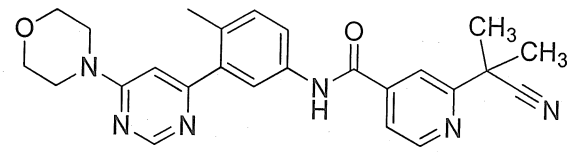
Bước 1. Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,6-điclopyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,44 M), tiếp theo là trietylamin (1,10 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và làm khô trong chân không cao trong 20 giờ để tạo ra 4-(6-clopyrimiđin-4-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 93%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 200,0/201,8, thời gian lưu = 0,35 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,53 - 3,71 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 6,51 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 11,75 (br. s., 1 H).

Bước 2. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,500 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clopyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian **A** (1,1 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2M)

trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 52%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,67 - 4,02 (m, 8 H) 7,09 (s, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H) 7,92 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 8,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,2, thời gian lưu = 0,77 phút.

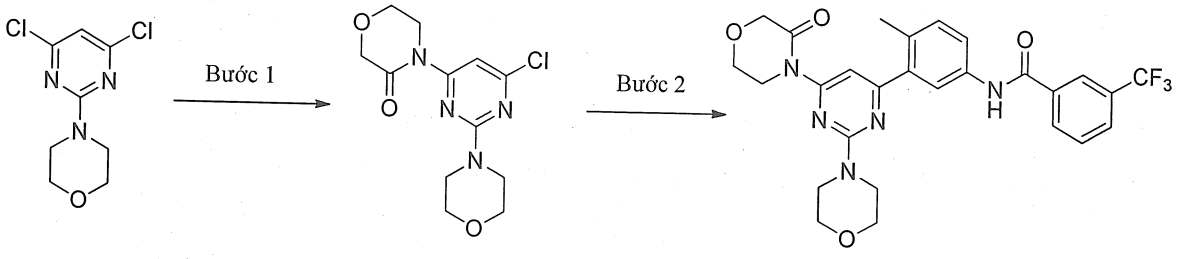
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 1 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 2: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 - 1,81 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,67 - 3,92 (m, 8 H) 7,11 - 7,22 (m, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,73 - 8,86 (m, 2 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 3: Tổng hợp N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(3-oxomorpholino)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

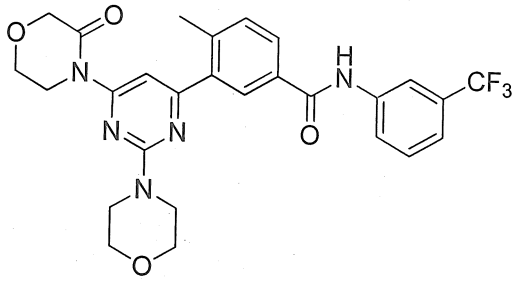


Bước 1. Vào dung dịch chứa 4-(4,6-điclopyrimiđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), morpholin-3-on (1,2 đương lượng), kali phosphat ba lần bazơ (4,00 đương lượng), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (0,16 đương lượng) và $Pd_2(dba)_3.HCCl_3$ (20 mol %) trong đioxan (0,5M) được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 90 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng EtOAc (20ml) và nước (20ml). Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (x 2, 20ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Hợp chất này được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,2/300,9, thời gian lưu = 0,77 phút.

Bước 2. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,500 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)morpholin-3-on (1,0 đương lượng) và chất trung gian A (1,1 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 19% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,4, thời gian lưu = 1,04 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,56 - 3,81 (m, 8 H) 4,01 (d, *J*=5,09 Hz, 4 H) 4,28 (s, 5 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H) 10,53 (s, 1H).

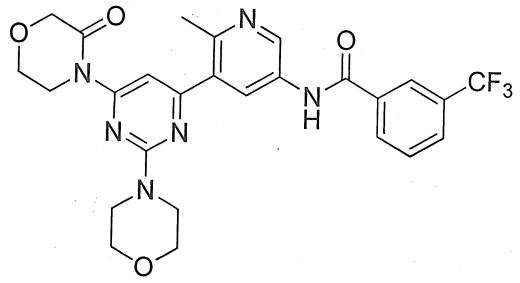
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 3 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 4: 4-metyl-3-(2-morpholino-6-(3-oxomorpholino)pyrimiđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,69 (d, *J*=4,70 Hz, 5 H) 3,74 (d, *J*=4,70 Hz, 5 H) 4,01 (d, *J*=5,09 Hz, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 7,36 -7,54 (m, 3 H) 7,60 (t, *J*=8,02 Hz, 2 H) 7,93 - 8,02 (m, 2 H) 8,05 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,3, thời gian lưu = 1,08 phút.

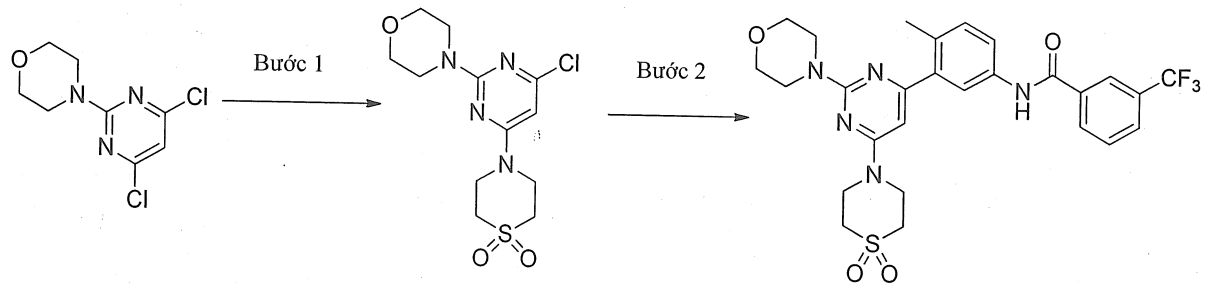
Ví dụ 5: N-(6-metyl-5-(2-morpholino-6-(3-oxomorpholino)pyrimiđin-4-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,61 - 3,72 (m, 6 H) 3,75 (d, *J*=4,70 Hz, 5 H) 3,88 - 4,08 (m, 9 H) 4,29 (s, 3 H) 7,41 - 7,51 (m, 4 H) 7,51 - 7,58 (m, 3 H) 7,77 - 7,88

(m, 3 H) 8,01 (t, *J*=6,46 Hz, 3 H) 8,22 - 8,32 (m, 4 H) 9,01 (dd, *J*=4,30, 2,35 Hz, 2 H) 10,83 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 6: Tổng hợp N-(3-(6-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



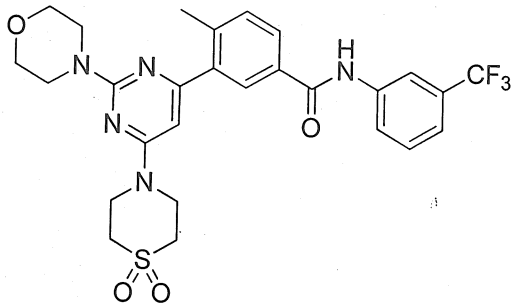
Bước 1. Thiomorpholin 1,1-đioxit (1,0 đương lượng) được bổ sung một phần vào dung dịch chứa 4-(4,6-điclopyrimiđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong EtOH:THF (theo tỷ lệ 1:1, 0,25M). Hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ đến 100°C trong 42 giờ. Sau đó, hỗn hợp thu được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng đục trong hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong chân không và làm khô trong chân không cao trong 20 giờ để tạo ra 4-(6-clopyrimiđin-4-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu trắng với 97% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 333,0/334,9, thời gian lưu = 0,68 phút.

Bước 2. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,500 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)thiomorpholin 1,1-đioxit (1,0 đương lượng) và chất trung gian A (1,1 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2 M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(6-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 35%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 576,3, thời gian lưu = 0,79 phút, ^{1}H NMR (400MHz,

<dmso>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 3,21 (br. s., 4 H) 3,70 (d, *J*=10,56 Hz, 8 H) 4,16 (br. s., 4 H) 6,56 (br. s., 1 H) 7,32 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,67 - 7,87 (m, 3 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,21 - 8,44 (m, 2 H) 10,55 (br. s., 1 H).

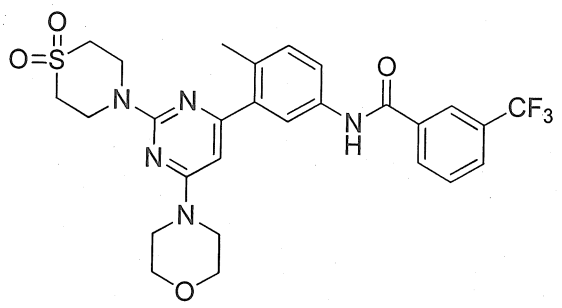
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 6 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 7: Tổng hợp 3-(6-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



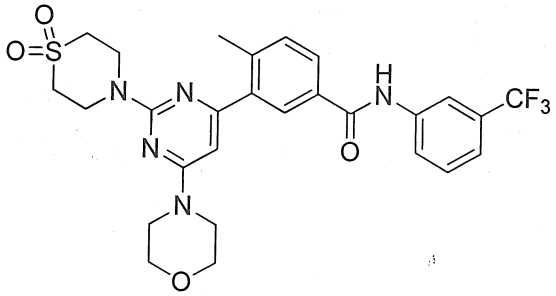
LCMS (*m/z*) (M+H) = 576,3, thời gian lưu = 0,78 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 3,08 - 3,30 (m, 4 H) 3,41 - 3,88 (m, 46 H) 4,15 (br. s., 4 H) 6,49 - 6,68 (m, 1 H) 7,39 - 7,52 (m, 2H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,01 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 10,40 - 10,60 (m, 1 H).

Ví dụ 8: Tổng hợp N-(3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



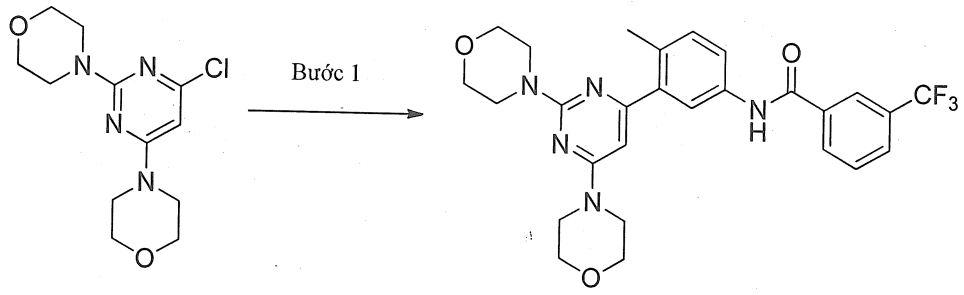
LCMS (*m/z*) (M+H) = 576,3, thời gian lưu = 0,78 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,54 (s, 2 H) 3,20 (br. s., 4 H) 3,69 (br. s., 8 H) 4,01 - 4,30 (m, 4 H) 6,45 (br. s., 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,82 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H).

Ví dụ 9: Tổng hợp 3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 576,3, thời gian lưu = 0,80 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,54 (s, 2 H) 3,04 - 3,23 (m, 4 H) 3,68 (br. s., 10 H) 4,20 (br. s., 4 H) 6,46 (br. s., 1 H) 7,26 - 7,53 (m, 2 H) 7,60 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,06 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

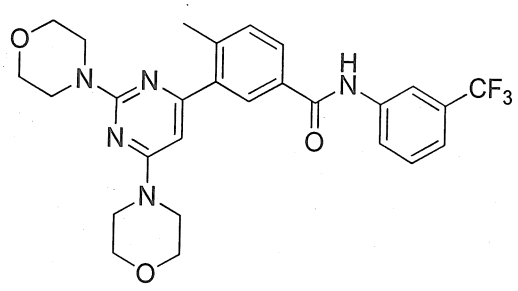
Ví dụ 10: Tổng hợp N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1. Sản phẩm cộng PdCl2(dppf)-DCM (0,500 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4'-(6-clopyrimiđin-2,4-điyl)dimorpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian **A** (1,1 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2 M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 37%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,80 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,21 - 2,35 (m, 3 H) 3,68 (br. s., 8 H) 3,71 (d, *J*=4,30 Hz, 8 H) 6,50 (br. s., 1 H) 7,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 3 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,59 (br. s., 1 H).

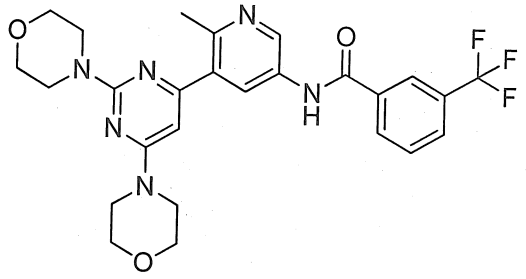
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 10 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 11: 3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



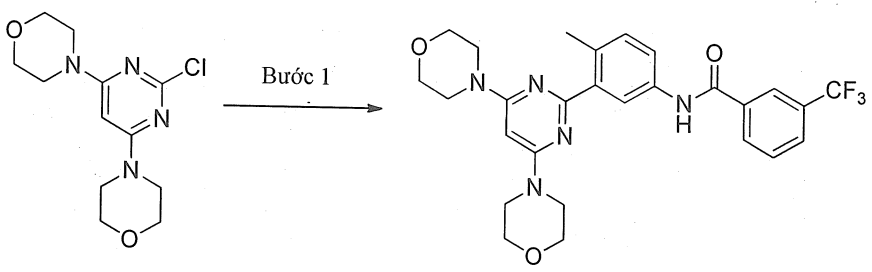
LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,80 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 - 2,37 (m, 3 H) 3,42 - 3,72 (m, 19 H) 3,84 (br. s., 8 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,54 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 7,95 (s, 2 H) 8,00 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

Ví dụ 12: N-(5-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 10,86 (s, 1 H), 8,99 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,24 - 8,40 (m, 3 H), 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 1 H), 6,51 (br. s., 1 H), 3,68 (d, J=6,6 Hz, 16 H), 2,56 (s, 3 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,4, thời gian lưu = 0,70 phút.

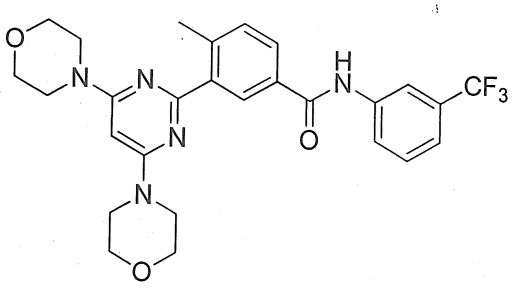
Ví dụ 13: Tổng hợp N-(3-(4,6-đimorpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,500 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4'-(2-clopyrimiđin-4,6-điyl)dimorpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian A (1,1 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2 M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(4,6-đimorpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 35%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,82 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 - 2,45 (m, 3 H) 3,40 - 3,63 (m, 9 H) 3,66 (d, *J*=4,30 Hz, 9 H) 5,97 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69 -7,84 (m, 2 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,21 - 8,31 (m, 2 H) 10,49 (s, 1 H).

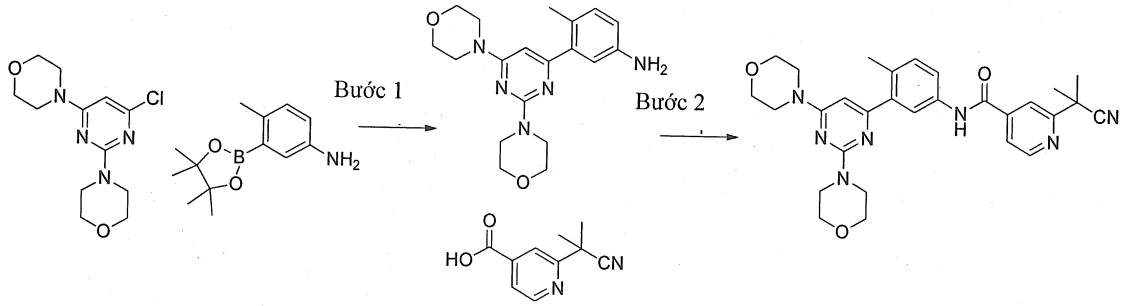
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 13 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 14: Tổng hợp 3-(4,6-đimorpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,84 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,51 - 2,62 (m, 4 H) 3,58 (d, *J*=4,30 Hz, 9 H) 3,62 - 3,77 (m, 9 H) 5,96 (s, 1 H) 7,30 - 7,47 (m, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 2 H) 7,92 (dd, *J*=8,02, 1,76 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H).

Ví dụ 15: Tổng hợp 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



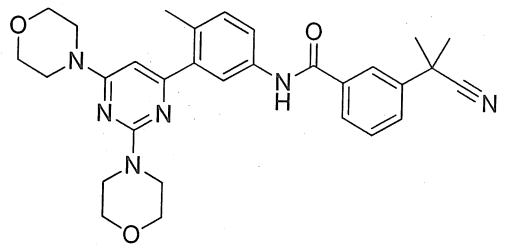
Bước 1. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,100 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4'-(6-clopyrimiđin-2,4-điyl)dimorpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,5 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 100% DCM đến 10% MeOH/DCM để tạo ra 3-(2,6-

đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylanilin với hiệu suất 96% . LCMS (*m/z*) (M+H) = 356,2, thời gian lưu = 0,44 phút.

Bước 2. 2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinic axit (1,2 đương lượng), EDC-HCl (1,2 đương lượng) và aza-HOBt (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,10M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch này được lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 40%, ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,79 (s, 13 H) 3,89 (br. s., 3 H) 6,57 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,27, 2,30 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=5,04, 1,57 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 8,78 (dd, *J*=5,04, 0,78 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 15 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

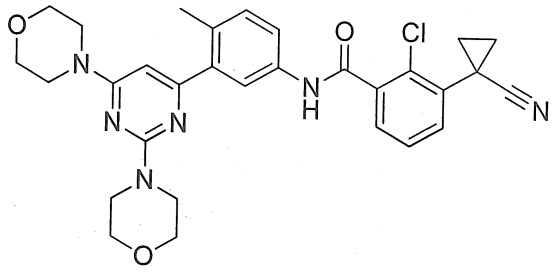
Ví dụ 16: 3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,79 (s, 7 H) 2,38 (s, 3 H) 3,80 (s, 13 H) 6,58 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H) 7,53 - 7,68 (m, 2 H) 7,78 (ddd, *J*=7,92, 2,05, 1,03 Hz, 1

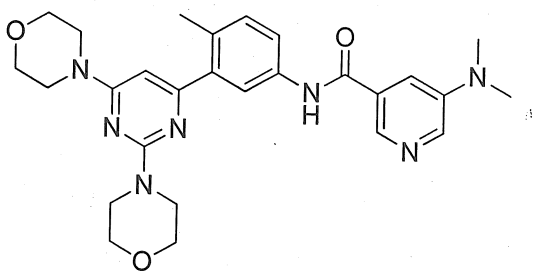
H) 7,86 - 7,99 (m, 2 H) 8,10 (t, *J*=1,71 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 527,3, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 17: 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



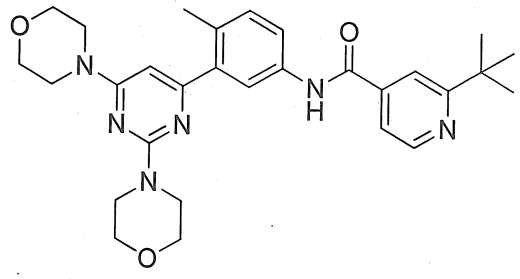
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,31 - 1,41 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,69 (s, 17 H) 6,47 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,53 (dd, *J*=7,65, 1,74 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 560,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 18: 5-(đimetylamino)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)nicotinamit



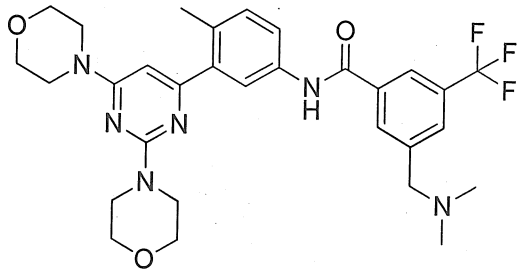
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,17 (s, 6 H) 3,71 - 3,99 (m, 16 H) 6,56 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,31, 2,30 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=2,86, 1,54 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=2,84 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 504,3, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 19: 5-(tert-butyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)nicotinamit



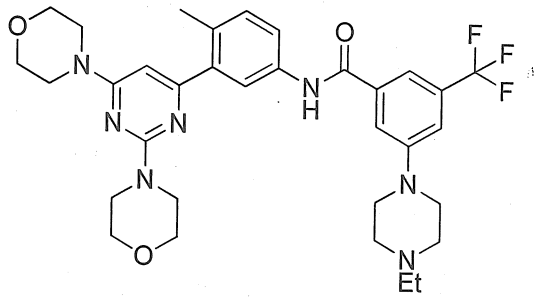
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,40 - 1,48 (m, 9 H) 2,38 (s, 3 H) 3,80 (s, 13 H) 6,58 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 (d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=2,15 Hz, 2 H) 8,69 (d, *J*=5,18 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,3, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 20: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit



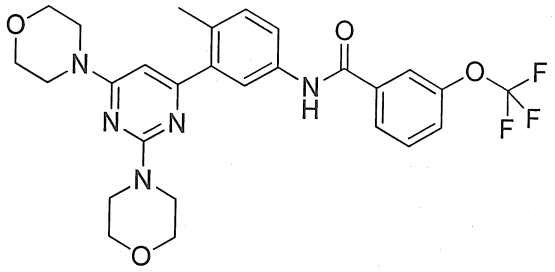
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,92 (s, 6 H) 3,68 - 3,98 (m, 16 H) 4,51 (s, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,93 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 585,3, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 21: N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(4-etylpiperazin-1-yl)-5-(triflometyl)benzamit



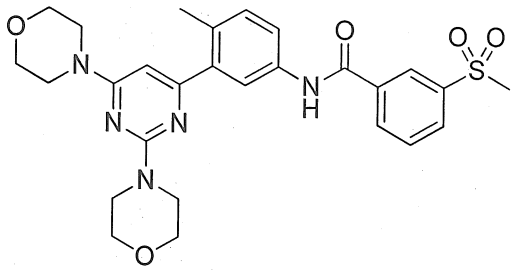
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,41 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,70 - 3,93 (m, 15 H) 6,52 (s, 1 H) 7,40 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,39, 1,98 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 640,3, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 22: N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometoxy)benzamit



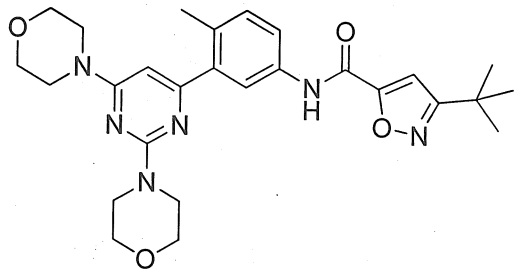
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,72 - 3,94 (m, 15 H) 6,57 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,36 Hz, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,94 - 8,00 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,3, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 23: N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



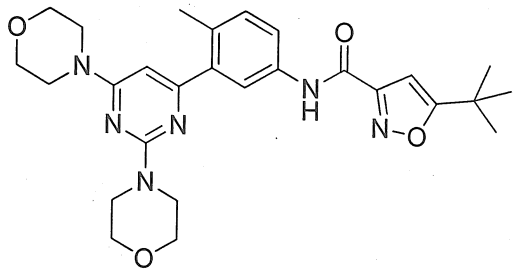
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,65 - 4,06 (m, 16 H) 6,58 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,81 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 538,3, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 24: 3-(tert-butyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isoxazol-5-carboxamit



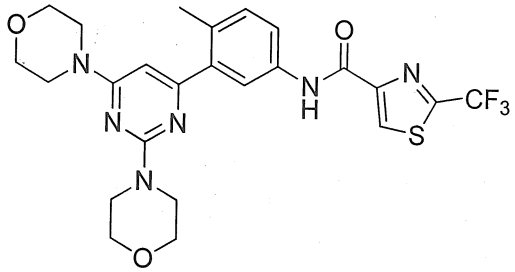
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,37 (s, 3 H) 3,80 (m, 16 H) 6,52 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 507,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 25: 5-(tert-butyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isoxazol-3-carboxamit



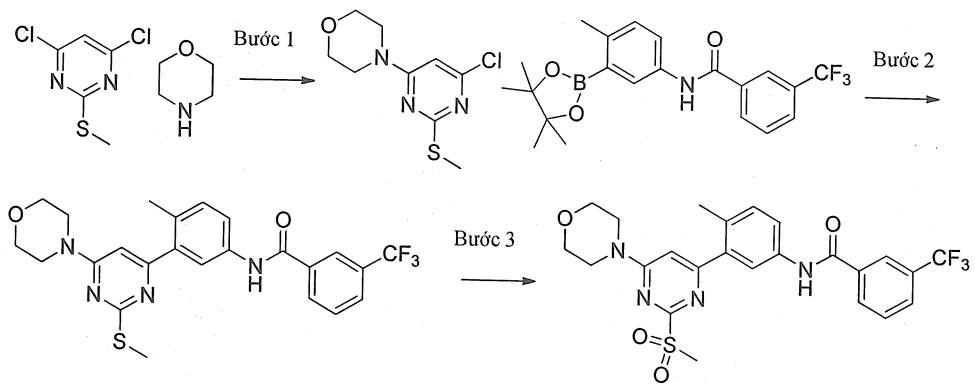
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,30 (s, 3 H) 3,80 (m, 16 H) 6,52 (m, 2 H) 7,40 (d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=5,28 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 507,3, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 26: N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 535,2, thời gian lưu = 0,78 phút. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,71 - 4,00 (m, 16 H) 6,57 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

Ví dụ 27: N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

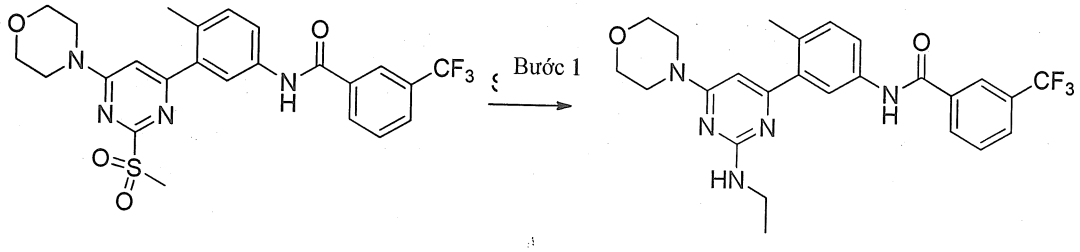


Bước 1. Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,6-điclo-2-(metylthio)pyrimiđin (1,0 đương lượng) và trietylamin (0,8 đương lượng) trong EtOH (0,256M) ở RT thành một lần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ; chất kết tủa được tạo ra trong khoảng thời gian này. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng EtOH. Phân ly 4-(6-clo-2-(metylthio)pyrimiđin-4-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 245,1, thời gian lưu =0,73 phút.

Bước 2. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylthio)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(4metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,05 đương lượng) trong DME/natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,20M). Phản ứng được sục N_2 trong 5 phút, bình được bịt kín và được đưa đến bước chiếu xạ bằng vi sóng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 120°C. LCMS thể hiện sự hình thành hoàn toàn của sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp nước còn được rửa bằng EtOAc (2x100ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 60% etyl axetat građien. Phân ly N-(4-metyl-3-(2-(metylthio)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu trắng với 60% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,1, thời gian lưu =0,81 phút.

Bước 3. M-CPBA (2,2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylthio)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Sau thời gian đó, LCMS thể hiện sự oxy hóa hoàn toàn đối với sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na_2CO_3 0,5M. Nhũ tương tạo ra được lọc qua đệm xelit và bánh lọc được rửa bằng DCM. Các chất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 33%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,2, thời gian lưu = 0,97 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,68 - 3,81 (m, 9 H) 4,03 (br. s., 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,35 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 2 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H).

Ví dụ 28: Tổng hợp N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit

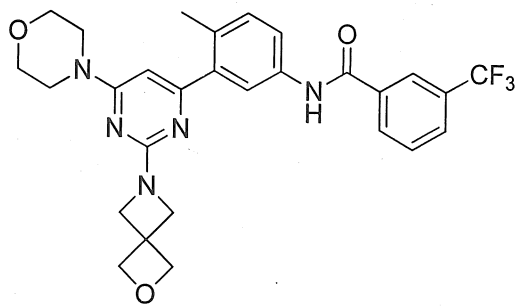


Bước 1. Trietylamin (3,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (1,0 đương lượng) trong THF (0,20M) và được phép khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 48 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều

chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 21%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,28 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,52 (q, *J*=6,65 Hz, 2 H) 3,80 (br. s., 6 H) 4,05 (br. s., 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,86 phút.

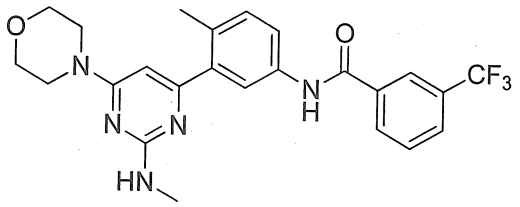
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 28 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 29: N-(4-metyl-3-(6-morpholino-2-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



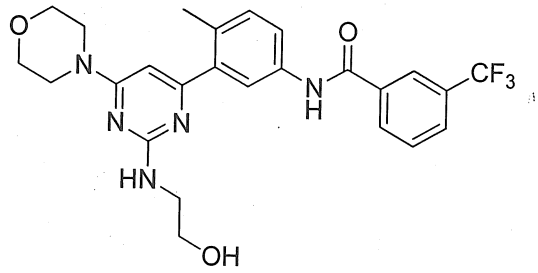
LCMS (*m/z*) (M+H) = 540,3, thời gian lưu = 0,81 phút. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,69 - 3,83 (m, 12 H) 4,44 (s, 4 H) 6,51 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Ví dụ 30: N-(4-metyl-3-(2-(metylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



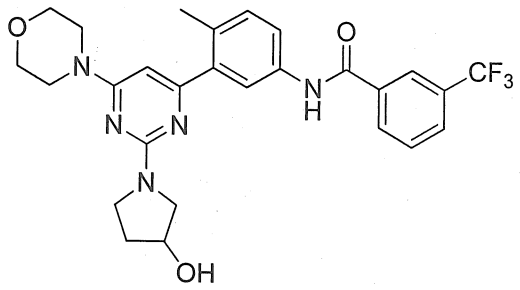
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,80 (br. s., 6 H) 4,08 (br. s., 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 31: N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



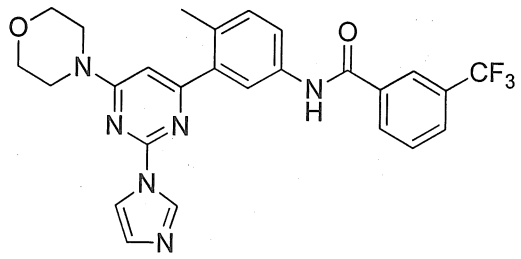
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,02 - 2,26 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 3,62 - 3,85 (m, 9 H) 4,04 (br. s., 2 H) 4,56 (br. s., 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,3, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 32: N-(3-(2-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



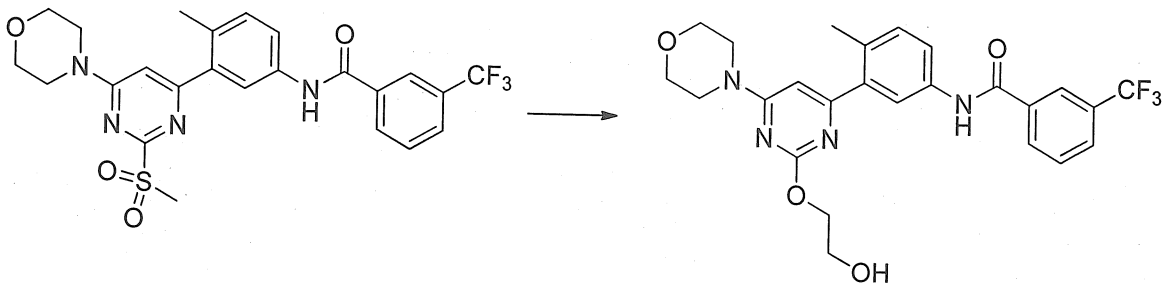
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,02 - 2,27 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 3,63 - 3,87 (m, 10 H) 4,05 (br. s., 2 H) 4,56 (br. s., 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 33: N-(3-(2-(1H-imiđazol-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 3,78 - 3,93 (m, 8 H) 6,99 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 509,4, thời gian lưu = 0,84 phút.

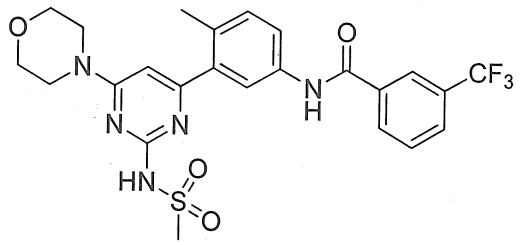
Ví dụ 34: Tổng hợpN-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Kali cacbonat (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và etylen glycol (1,0 đương lượng) trong axetonitril (0,10M) và được phép khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 24 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonamiđo)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 6%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 536,3, thời gian lưu = 0,80 phút, 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,79 - 3,85 (m, 4 H) 3,86 - 3,97 (m, 6 H) 4,60 - 4,65 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

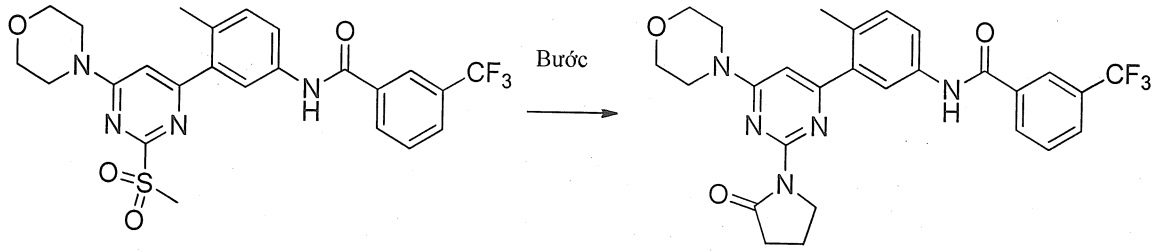
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự those nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 35: N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonamiđo)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 536,3, thời gian lưu = 0,80 phút. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,76 - 3,83 (m, 4 H) 3,86 (br. s., 4 H) 6,50 (s, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

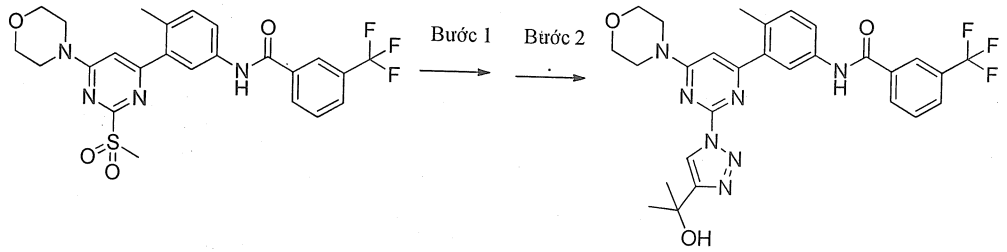
Ví dụ 36: Tổng hợpN-(4-metyl-3-(6-morpholino-2-(2-oxopyroliđin-1-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Xezi cacbonat (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và pyroliđin-2-on (2,0 đương lượng) trong đioxan (0,10M) và được phép khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 24 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(6-morpholino-2-(2-oxopyroliđin-1-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 12%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 526,3, thời gian lưu = 0,83 phút. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,25 (quin, *J*=7,73 Hz, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,81 (t, *J*=8,02 Hz, 2 H) 3,82 - 3,87 (m, 8 H) 4,15 (t, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H)

7,47 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,75 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H).

Ví dụ 37: Tổng hợp N-(3-(2-(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit

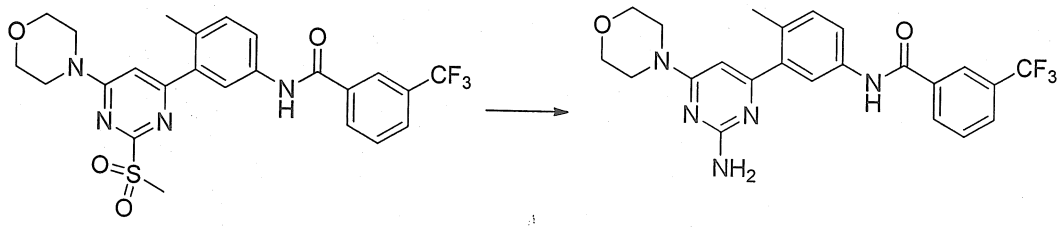


Bước 1. Dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và natri azit trong DMF (0,2M) được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và tôi bằng nước sau khi lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra N-(3-(2-aziđo-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit. Hợp chất này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,0/485,1, thời gian lưu = 0,96 phút.

Bước 2. Đồng (I) Oxit trên cacbon (0,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp chứa N-(3-(2-aziđo-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), 2-metylbut-3-yn-2-ol (5,0 đương lượng) và trietylamin (2,0 đương lượng) trong đioxan (0,25M). Hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ đến 90°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và lọc, cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2-(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với

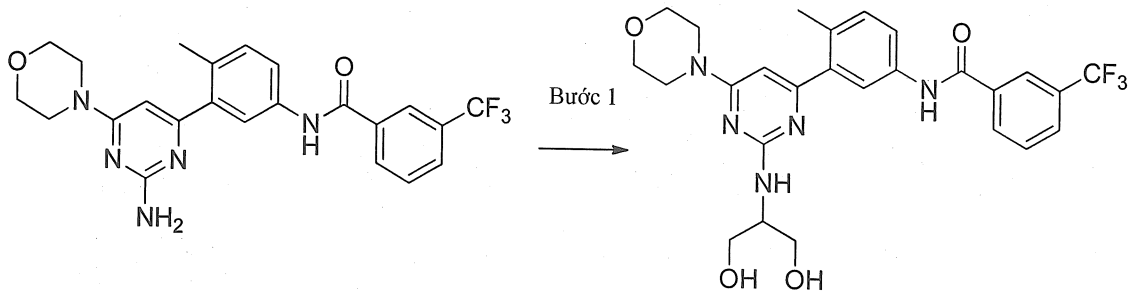
14% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,66 (s, 6 H) 2,55 (s, 3 H) 2,66 (s, 1 H) 3,71 - 4,06 (m, 8 H) 6,99 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,47 - 7,61 (m, 2 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H) 8,11 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 568,3, thời gian lưu = 0,96 phút.

Ví dụ 38: Tổng hợp N-(3-(2-amino-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Amoni axetat (2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DMSO (0,05M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2-amino-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA trong 23% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,0, thời gian lưu = 0,79 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 3,79 (br. s., 8 H) 6,57 (s, 1 H) 7,45 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,94 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,08 (dd, *J*=8,02, 1,76 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

Ví dụ 39: Tổng hợpN-(3-(2-((1,3-đihyđroxypropan-2-yl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



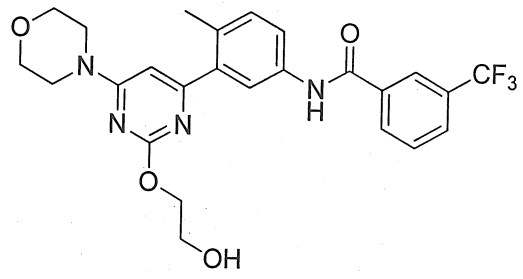
Dung dịch natri hyđrua 60% (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và 2-aminopropan-1,3-điol (1,0 đương lượng) trong DMF (0,05M) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 24 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2-((1,3-đihyđroxypropan-2-yl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 28% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 532,1, thời gian lưu = 0,68 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 3,79 (s, 10 H) 3,85 - 3,91 (m, 1 H) 4,53 - 4,59 (m, 1 H) 4,63 - 4,69 (m, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 7,44 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H).

Bước 2. mCPBA (2,2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylthio)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DCM (0,10M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Sau thời gian đó, LCMS thể hiện sự oxy hóa hoàn toàn đối với sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (150ml) và rửa bằng 0,5M Na_2CO_3. Các chất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Phân ly 4-(6-clo-2-

(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin với hiệu suất 100%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 277,9, thời gian lưu = 0,49 phút.

Bước 3. Etan-1,2-điol (90 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,20M). 60% NaH (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch khuấy này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ phòng khuấy trong thời gian 24 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa NH_4Cl và EtOAc. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, nước, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$ được lọc và cô. Phân ly 2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)oxy)etanol với hiệu suất 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 260,0, thời gian lưu = 0,49 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,71 - 3,82 (m, 8 H) 3,91 - 3,98 (m, 2 H) 4,40 - 4,47 (m, 2 H) 6,18 - 6,24 (m, 1 H).

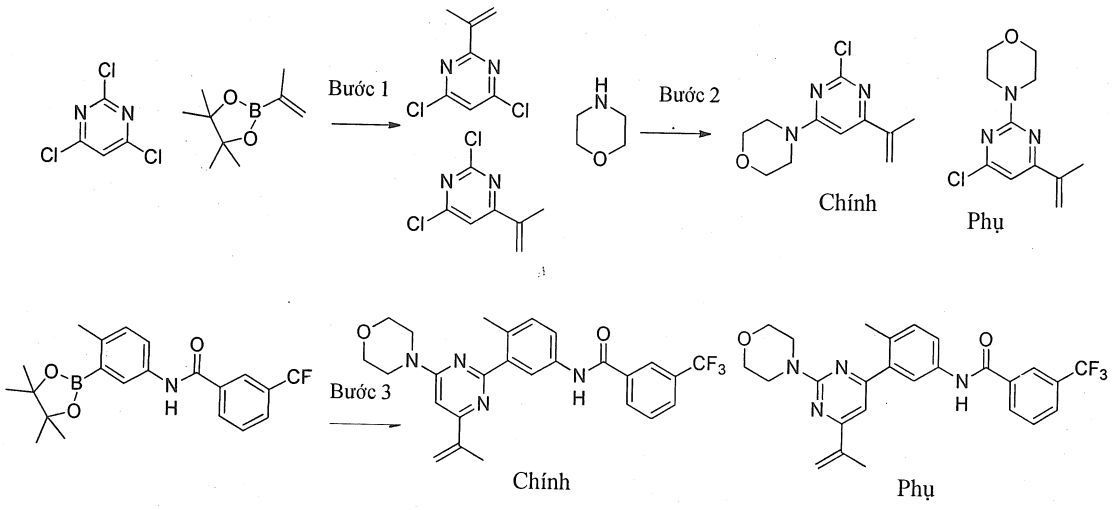
Ví dụ 40: N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit.



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)oxy)etanol (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benxamit (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat,

lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 18%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,79 - 3,85 (m, 4 H) 3,86 - 3,97 (m, 6 H) 4,60 - 4,65 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 42 và Ví dụ 43: Tổng hợp N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit và N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4,6-triclopyrimiđin (1,0 đương lượng) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-đioxaborolan (1,05 đương lượng) trong đioxan và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,31M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp nước được tách và chiết bằng EtOAc (x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không.

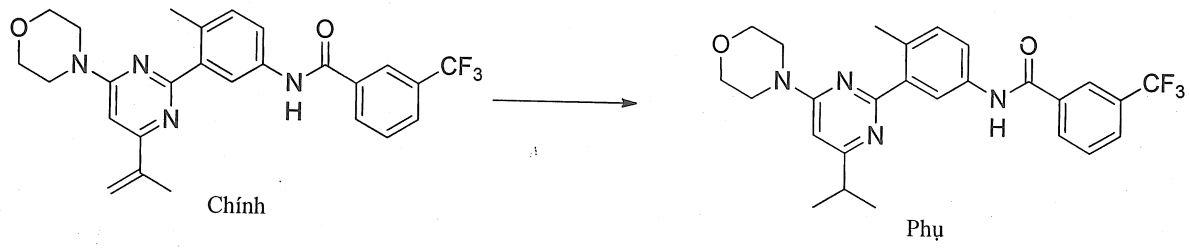
Hỗn hợp gồm các chất đồng phân dị cấu được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 189,0/191,1, thời gian lưu = 0,92 phút hai lần xếp chồng.

Bước 2. Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4-điclo-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin và 4,6-điclo-2-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin (total 1,0 đương lượng) trong t-butanol (0,2 M), tiếp theo là N,N-điisopropyletylamin (1,20 đương lượng). Hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, cô trong chân không và được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS chính (*m/z*) (M+H) = 240,1/242,1, thời gian lưu = 0,74 phút và phụ (*m/z*) (M+H) = 240,1/242,1, 0,94 phút.

Bước 3. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,150 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clo-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-4-yl)morpholin và 4-(4-clo-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-2-yl)morpholin (total 1,0 đương lượng) và chất trung gian **A** (1,1 đương lượng) trong đioxan và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 4:1, 0,17 M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, hai chất đồng phân dị cấu được phân lập theo thứ tự của chất rửa giải, N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit chính ở dạng muối TFA với 4% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,13 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,69 (s, 8 H) 5,38 (s, 1 H) 6,15 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,26 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 2 H) 10,48 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,87 phút và minor N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit 2% phụ ở dạng muối TFA với 2% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,75 (d, J=4,70 Hz, 8 H) 5,45 (s, 1 H) 6,12

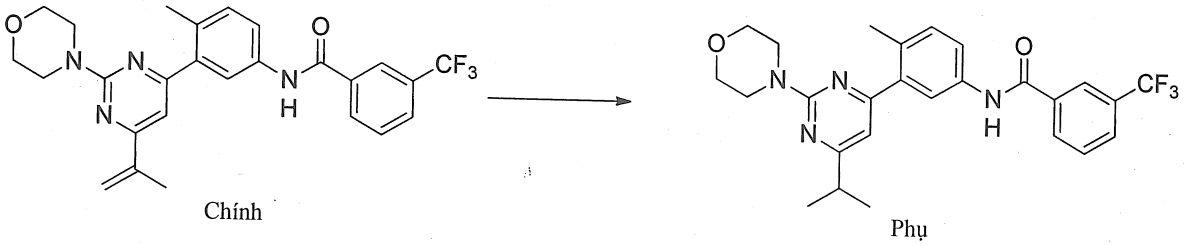
(s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,73 - 7,87 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,21 - 8,35 (m, 2 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 1,22 phút.

Ví dụ 44: Tổng hợp N-(3-(4-isopropyl-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit trong metanol (0,083M) được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (x3). Pd/C (1,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch sau đó và hỗn hợp này được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng hyđro (x 3). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp lực dương trong khí quyển hyđro (quả bóng) trong thời gian 2 giờ. Khí hyđro được loại bỏ nhờ sự tháo rỗng và phản ứng nạp đầy lại bằng argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết N-(3-(4-isopropyl-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA trong 30% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,29 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 2,38 (br. s., 3 H) 2,91 - 3,07 (m, 1 H) 3,71 (br. s., 8 H) 7,27 - 7,47 (m, 1 H) 7,74 - 7,88 (m, 2 H) 7,93 - 8,01 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 10,54 - 10,70 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,4, thời gian lưu = 0,85 phút.

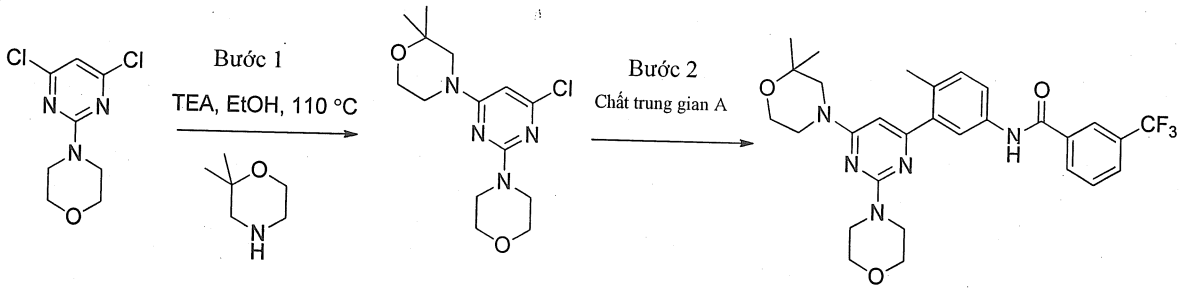
Ví dụ 45: Tổng hợp N-(3-(6-isopropyl-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Chính Phụ

Dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit trong metanol (0,083M) được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (x3). Pd/C (1,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch sau đó và hỗn hợp này được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng hyđro (x 3). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp lực dương của khí quyển hyđro (quả bóng) trong thời gian 2 giờ. Khí hyđro được loại bỏ nhờ sự tháo rỗng và phản ứng nạp đầy lại bằng argon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết N-(3-(6-isopropyl-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl) benzamit thu được ở dạng muối TFA với hiệu suất 43%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,22 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 2,34 (s, 3 H) 2,86 (dt, J=13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,62 - 3,79 (m, 8 H) 6,70 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 3 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,21 - 8,33 (m, 2 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,4, thời gian lưu = 1,09 phút.

Ví dụ 46: Tổng hợpN-(3-(6-(2,2-đimetylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit

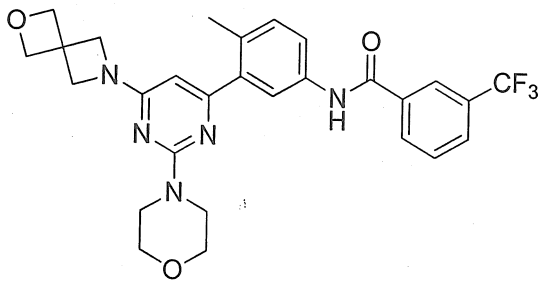


Bước 1: Hỗn hợp gồm 2,2-đimetylmorpholin (2,0 đương lượng), 4-(4,6-điclopyrimiđin-2-yl)morpholin (1 đương lượng) và trietylamin (6 đương lượng) trong EtOH (0,2 M) được làm nóng đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 25 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Dung dịch thu được được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 4-(6-clo-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-2,2-đimetylmorpholin và sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 313,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(6-clo-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-2,2-đimetylmorpholin (1,0 đương lượng), N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 108°C trong thời gian 13 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(6-(2,2-đimetylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 36%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,08 - 1,18 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39 - 3,90 (m, 14 H) 7,34 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 7,45 - 7,65 (m, 1 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H) 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 8,18 - 8,36 (m, 2 H) 10,58 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 556,4, thời gian lưu = 0,87 phút.

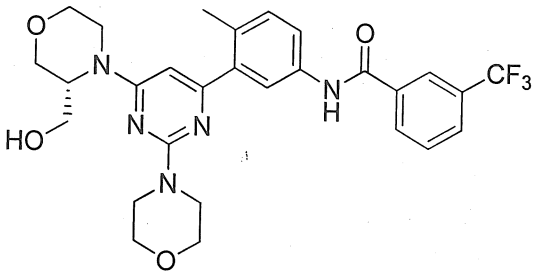
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 47: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



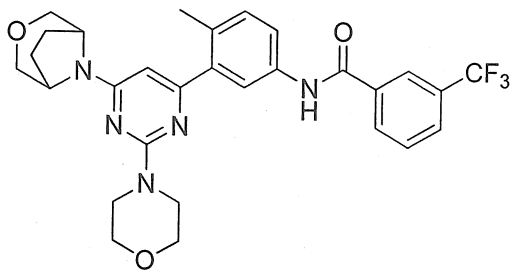
LCMS (*m/z*) (M+H) = 540,2, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 48: (R)-N-(3-(6-(3-(hyđroxymetyl)morpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



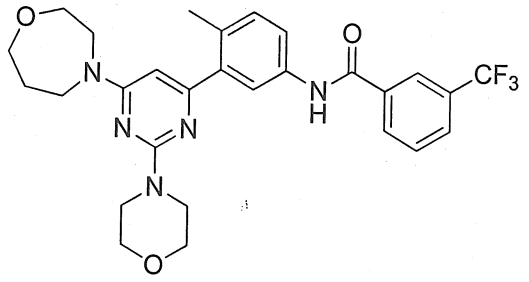
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,29 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 3,68 (d, *J*=7,43 Hz, 10 H) 3,85 - 4,04 (m, 3 H) 6,43 (br. s., 1 H) 7,34 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 7,69 - 7,88 (m, 3 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H) 10,57 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 558,3, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 49: N-(3-(6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



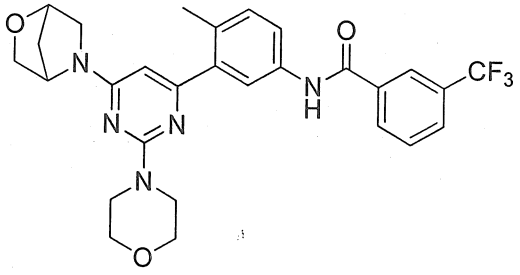
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,82 - 2,06 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,58 - 3,73 (m, 14 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,88 (m, 3 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,16 - 8,39 (m, 2 H) 10,55 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 554,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 50: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(1,4-oxazepan-4-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



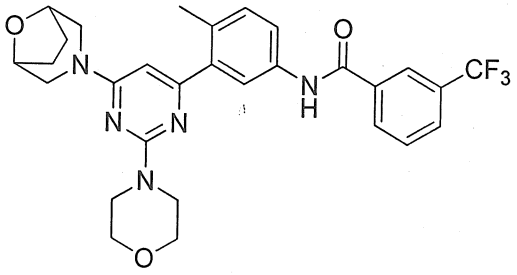
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,85 (br. s., 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,58 - 3,80 (m, 16 H) 7,35 (br. s., 1 H) 7,44 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,90 (m, 3 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 - 8,36 (m, 2 H) 10,57 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 51: N-(3-(6-(2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



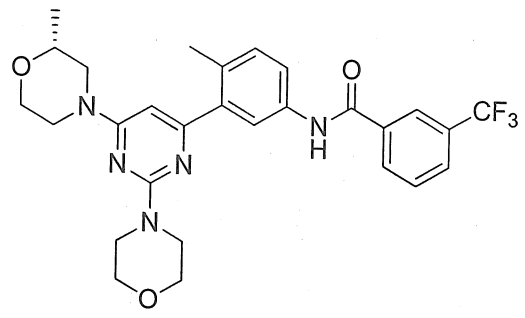
LCMS (*m/z*) (M+H) = 540,4, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 52: N-(3-(6-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



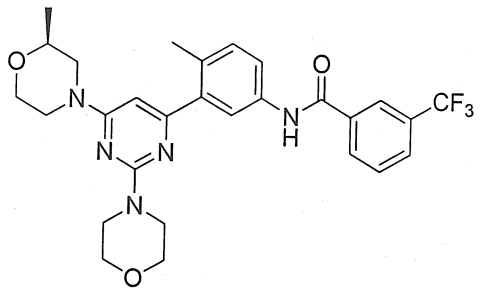
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 1,74 - 1,92 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,94 - 3,29 (m, 2 H) 3,68 (d, *J*=7,04 Hz, 8 H) 4,42 (br. s., 2 H) 7,33 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,46 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 - 7,86 (m, 3 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 - 8,34 (m, 2 H) 10,56 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 554,4, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 53: (R)-N-(4-metyl-3-(6-(2-metylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



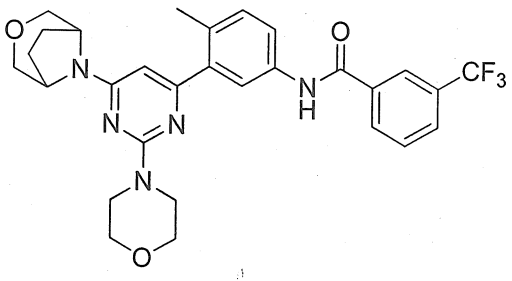
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,00 - 1,26 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,41 - 3,57 (m, 2 H) 3,68 (d, *J*=8,61 Hz, 8 H) 3,89 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 7,32 (br. s., 1 H) 7,42 - 7,66 (m, 1 H) 7,70 - 7,87 (m, 3 H) 7,92 - 8,02 (m, 1 H) 8,19 - 8,33 (m, 2 H) 10,54 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 54: (S)-N-(4-metyl-3-(6-(2-metylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



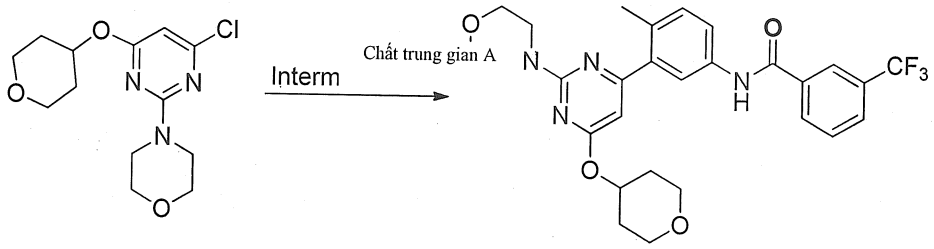
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,13 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,52 (s, 2 H) 3,41 - 3,61 (m, 2 H) 3,68 (d, *J*=9,39 Hz, 8 H) 3,90 (d, *J*=10,17 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,42 - 7,62 (m, 1 H) 7,69 - 7,88 (m, 3 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H) 10,57 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,4, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 55: N-(3-(6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,82 - 2,06 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,58 - 3,73 (m, 14 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,88 (m, 3 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,16 - 8,39 (m, 2 H) 10,55 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 554,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

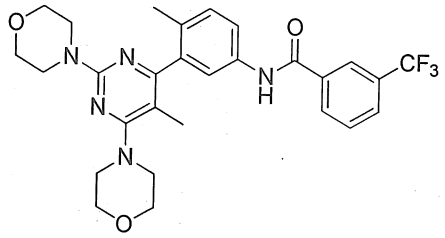
Ví dụ 56: Tổng hợpN-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Hỗn hợp gồm 4-(4-clo-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrimiđin-2-yl)morpholin (điều chế được theo WO2007/084786) (1,0 đương lượng), N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 108°C trong thời gian 13 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(6-(2,2-đimetylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 44%

hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 3,64 - 3,72 (m, 10 H) 3,80 - 3,91 (m, 2 H) 5,24 (dt, *J*=8,71, 4,45 Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 3 H) 7,96 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,18 - 8,38 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,96 phút.

Ví dụ 57: Tổng hợpN-(4-metyl-3-(5-metyl-2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

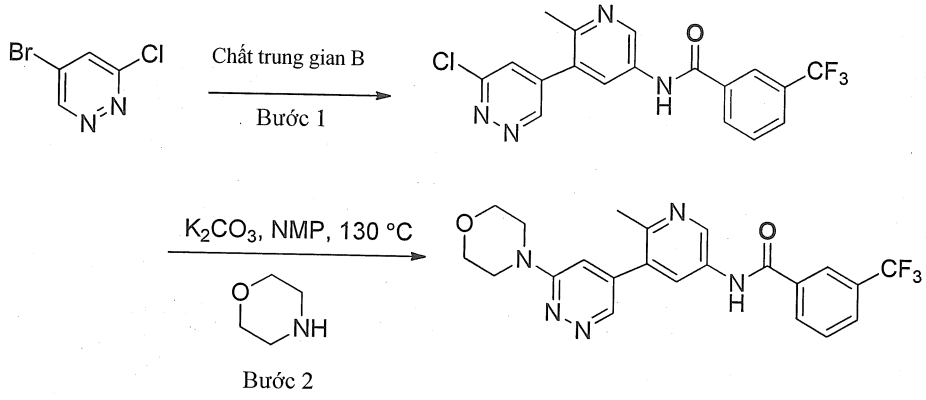


Bước 1. Morpholin (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4,6-điclo-5-metylpyrimiđin-2-yl)morpholin trong EtOH (0,15M), tiếp theo là trietylamin (4,00 đương lượng). Hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ trong khi chiếu xạ bằng vi sóng ở nhệt độ 125°C trong 50 phút (2 x 25 phút). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra 4,4'-(6-clo-5-metylpyrimiđin-2,4-điyl)dimorpholin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 96% được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

Bước 2. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,500 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4'-(6-clo-5-metylpyrimiđin-2,4-điyl)dimorpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian **A** (1,20 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 10 phút trong điều kiện chiếu xạ bằng vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(5-metyl-2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-

yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 6%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,81 (s, 3 H) 2,10 (br. s., 3 H) 3,63 (br. s., 11 H) 3,70 (d, *J*=3,91 Hz, 5 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,65 - 7,82 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,15 - 8,35 (m, 3 H) 10,48 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 58: Tổng hợp N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyriđazin-4-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit

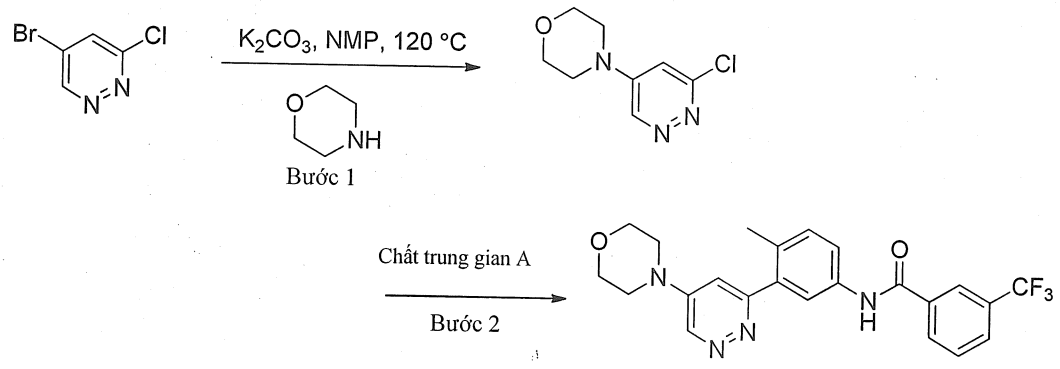


Bước 1: Hỗn hợp gồm 5-bromo-3-clopyriđazin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 108°C trong thời gian 13 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Các chất bay hơi được loại bỏ theo phương pháp làm bay hơi kiểu quay và dung dịch nước còn sót lại được kiềm hóa bằng natri bicacbonat. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra N-(5-(6-clopyriđazin-

4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit thô và sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 393,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm N-(5-(6-clopyriđazin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), morpholin (5 đương lượng) và kali cacbonat (10 đương lượng) trong NMP (0,15M) được làm nóng đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 18 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng này được ly tâm và phần hòa tan được lấy ra khỏi các chất rắn. Phần hòa tan được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyriđazin-4-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 1% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 59: N-(4-metyl-3-(5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



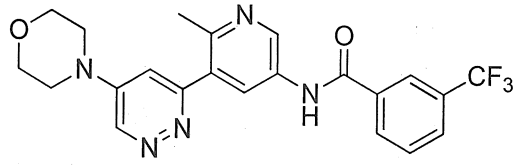
Bước 1: Hỗn hợp gồm 5-bromo-3-clopyriđazin (1,0 đương lượng), morpholin (1 đương lượng) và kali cacbonat (6 đương lượng) trong NMP (0,2 M) được làm nóng đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 4 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký pha thường. Các phân đoạn tổ hợp được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 4-(6-clopyriđazin-4-yl)morpholin thô và sử dụng ở bước tiếp

theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 200,0, thời gian lưu = 0,34 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(6-clopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 10 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 14% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,37 (s, 3 H) 3,73 - 3,86 (m, 8 H) 7,46 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 8,01 - 8,10 (m, 2 H) 8,14 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 9,07 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

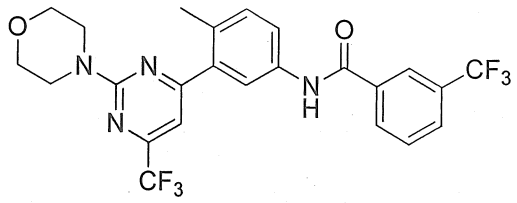
Hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 60: N-(6-metyl-5-(5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



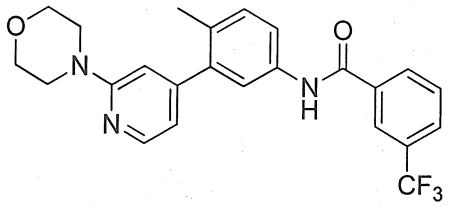
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,46 (s, 3 H) 3,73 - 3,90 (m, 9 H) 7,55 (br. s., 1 H) 7,76 - 7,88 (m, 1 H) 8,01 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,07 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,0, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 61: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(triflometyl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

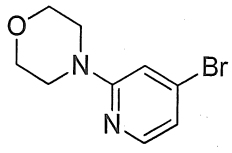


^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,40 (s, 3 H) 3,65 - 3,85 (m, 8 H) 7,19 (s, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,87 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 2 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, thời gian lưu = 1,23 phút.

Ví dụ 62: Tổng hợp N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



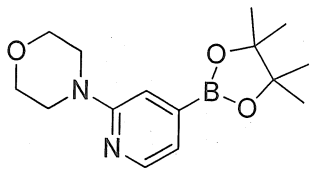
Tổng hợp 4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin



Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung một phần vào dung dịch chứa trietylamin (1,0 đương lượng) và 2-flo-4-brompyriđin (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng, sau đó

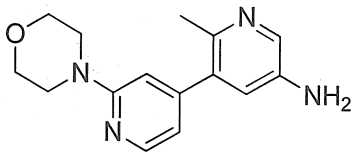
hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 100°C trong 66 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn (m/z=244,9, thời gian lưu=0,36 phút). Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra 4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu nâu nhạt, (>100%, tạp chất TEA). LCMS (*m/z*) (M+H) = 244,9, thời gian lưu = 0,36 phút. ^{1}H NMR(400MHz,<dmso>) δppm3,39-3,55(m,4H) 3,59-3,75(m,4H) 6,87(dd,*J*=5,28,1,37Hz,1 H)7,05(d,*J*=1,17Hz,1 H) 8,00 (d,*J*=5,48 giờz,1H).

Tổng hợp 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)morpholin



4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin (1,10 đương lượng), bis(pinacolato)đibo (1,0 đương lượng), kali axetat (4,0 đương lượng), và $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào bình rb mà được sục nitơ. DMF (0,20 M) được bổ sung vào và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, tôi bằng nước, và sản phẩm được chiết vào EtOAc (3X). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm thô được nạp vào silicagel và tinh chế theo ISCO để tạo ra 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)morpholin dưới dạng bọt màu nâu sáng (56%). ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 1,33 (s, 12 H) 3,49 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 6,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H).

Tổng hợp 2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin



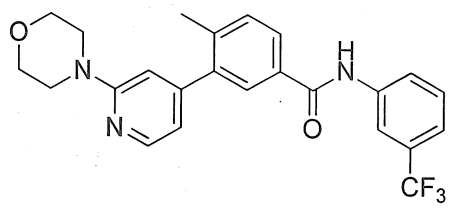
$PdCl_2$(dppf)-DCM sản phẩm cộng (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-6-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)morpholin (1,7 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 4:1, 0,14M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (DCM với 0% đến 20% gradien metanol). Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra 2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 271,1, thời gian lưu = 0,26 phút.

Tổng hợp N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian **A** (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,08M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 16% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, thời gian lưu = 0,76 phút. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,25 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 5 H) 3,64 - 3,87 (m, 22 H) 6,82 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 1H) 7,67 - 7,82 (m, 3 H) 7,90

- 8,03 (m, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,40 - 10,61 (m, 1 H).

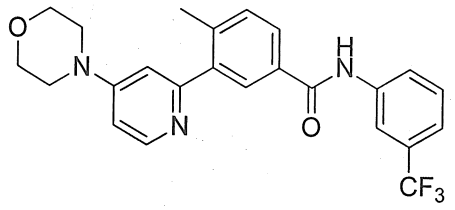
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 62 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 63: 4-Metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,28 - 2,38 (m, 3 H) 3,50 - 3,58 (m, 5 H) 3,61 - 3,93 (m, 36 H) 6,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,97 (br. s., 1 H) 7,37- 7,69 (m, 6 H) 7,89 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,96 (dd, *J*=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 10,50 (s, 1H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

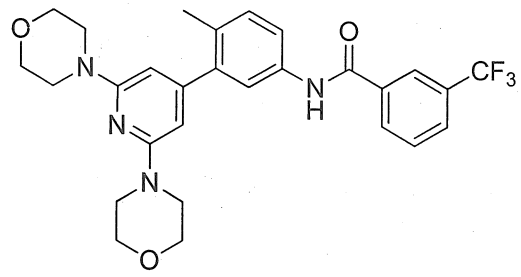
Ví dụ 64: 4-metyl-3-(4-morpholinopyriđin-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,36 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 7,27 (dd, *J*=7,24, 2,54 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H)7,56 - 7,65 (m, 2 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,14 (dd, *J*=8,02, 1,76 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H)

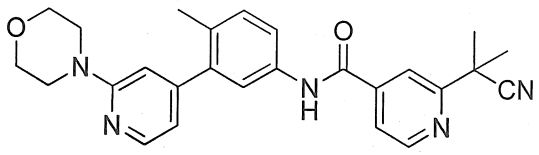
10,50 - 10,65 (m, 1 H) 13,75 (br. s.,1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 65: N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



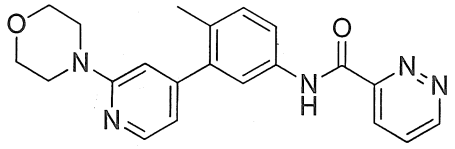
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,14 - 2,27 (m, 3 H) 3,28 - 3,51 (m, 8 H) 3,54 - 3,82 (m, 8 H) 5,97 - 6,12 (m, 2 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 7,56 -7,63 (m, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,36 - 10,50 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 527,4, thời gian lưu = 1,04 phút.

Ví dụ 66: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



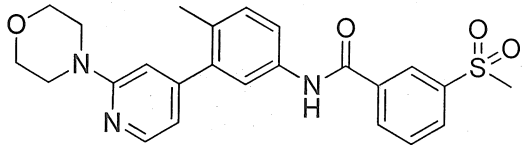
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,25 (s, 3 H) 3,45 - 3,61 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 6,81 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,98 (br. s., 1 H) 7,35 (d,*J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,73 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,4, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 67: N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-3-carboxamit



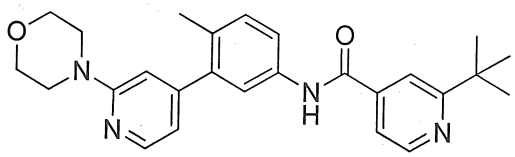
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,17 - 2,34 (m, 3 H) 3,49 - 3,65 (m, 4 H) 3,69 - 3,82 (m, 4 H) 6,88 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,27 - 7,44 (m, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 2 H) 7,98 (dd, *J*=8,61, 5,09 Hz, 1 H) 8,13 - 8,22 (m, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 9,38 - 9,55 (m, 1 H) 11,03 - 11,24 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 376,3,0, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 68: N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



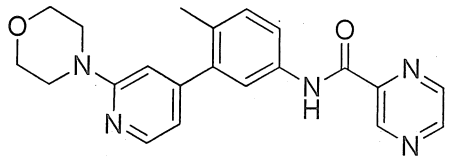
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,17 - 2,30 (m, 3 H) 3,23 - 3,35 (m, 3 H) 3,52 - 3,64 (m, 4 H) 3,69 - 3,85 (m, 4 H) 6,85 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H), 7,06 (br. s., 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 - 7,79 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 8,09 - 8,20 (m, 2 H) 8,29 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,43 - 8,53 (m, 1H) 10,50 - 10,65 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 452,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 69: 2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



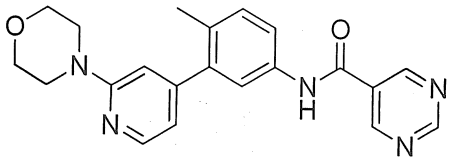
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,29 - 1,42 (m, 9 H) 2,25 (s, 3 H) 3,51 - 3,65 (m, 4 H) 3,69 - 3,81 (m, 4 H) 6,85 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,95 - 7,13 (m, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 - 7,78 (m, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 8,16 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 431,3, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 70: N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit



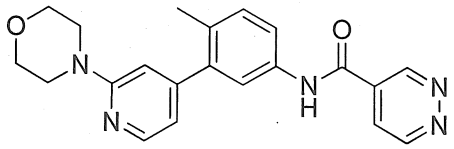
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,18 - 2,31 (m, 3 H) 3,48 - 3,65 (m, 4 H) 3,68 - 3,83 (m, 4 H) 6,85 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,95 - 7,13 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 2 H) 8,05 - 8,22 (m, 1 H) 8,81 (dd, *J*=2,35, 1,57 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,23 - 9,37 (m, 1 H) 10,79 (s,1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 376,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 71: N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyrimiđin-5-carboxamit



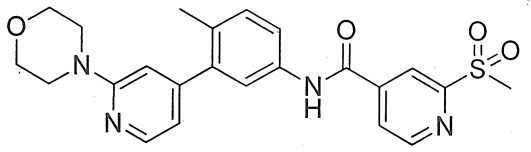
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,19 - 2,28 (m, 3 H) 3,49 - 3,63 (m, 4 H) 3,68 - 3,81 (m, 4 H) 6,85 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,65 - 7,78 (m, 2 H) 8,11 (dd, *J*=5,28, 2,15 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,50 (dd, *J*=5,48, 0,78 Hz, 1 H) 9,64 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 10,68 - 10,86 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 376,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 72: N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



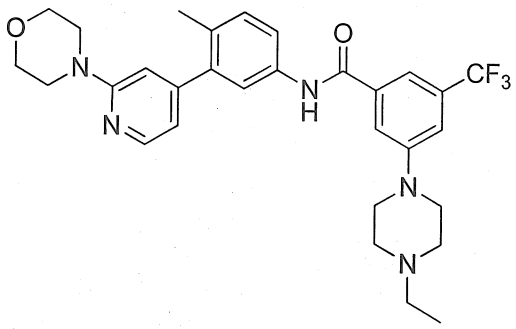
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,19 - 2,29 (m, 3 H) 3,58 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 3,67 - 3,82 (m, 4 H) 6,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,03 (br. s., 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 1 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 8,10 - 8,24 (m, 1 H) 9,27 (s, 2 H) 9,37 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 376,2, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 73: N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



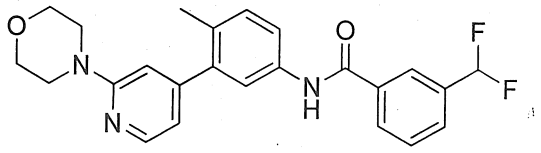
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,18 - 2,34 (m, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,47 - 3,63 (m, 4 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 6,72 - 6,88 (m, 1 H) 6,95 - 7,07 (m,1 H) 7,37 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,20 - 8,26 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,94 - 9,05 (m, 1 H) 10,75 - 10,90 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 453,3, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 74: 3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



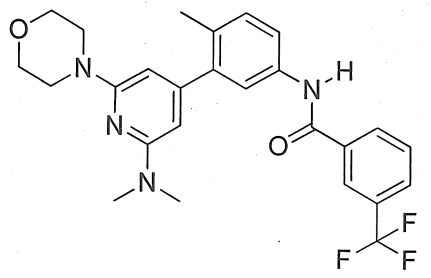
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,27 (t, *J*=7,24 Hz, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 3,13 (d, *J*=8,22 Hz, 5 H) 3,18 - 3,28 (m, 3 H) 3,44 - 3,56 (m, 6 H) 3,61 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 3,66 - 3,81 (m, 6 H) 4,11 (d, *J*=8,61 Hz, 3 H) 6,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (s, 2 H) 7,75 - 7,81 (m, 2 H) 8,18 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,72 (br. s., 1 H) 10,42 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 554,4, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 75: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)benzamit



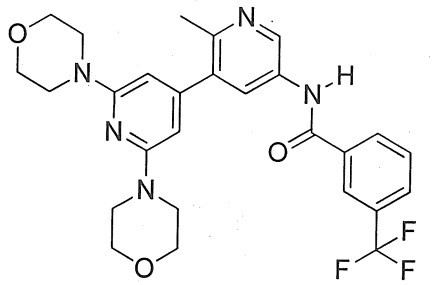
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,54 (s, 1 H) 3,46 - 3,63 (m, 4 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 6,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,03 (br. s., 1 H), 7,15 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 - 7,84 (m, 4 H) 8,06 - 8,20 (m, 3 H) 10,46 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 424,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 76: N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



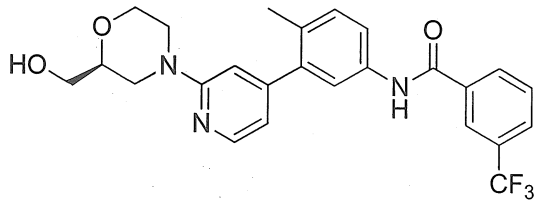
1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δppm 2,21 (s, 3 H) 2,99 (s, 6 H) 3,30 - 3,49 (m, 4 H) 5,89 (d, *J*=19,95 Hz, 2 H) 7,12 - 7,32 (m, 1 H) 7,63 - 7,84 (m, 2 H) 7,90 - 8,04 (m, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 2 H) 10,30 - 10,53 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) 485,4, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 77: N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



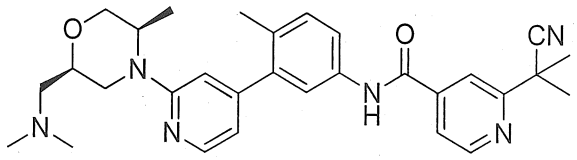
1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ2,13 - 2,32 (m, 1 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 3,54 - 3,70 (m, 9 H) 7,65 - 8,11 (m, 4 H) 7,83 - 8,02 (m, 3 H) 8,26 (s, 3 H) 8,76 - 8,94 (m, 1 H) 10,53 - 10,79 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) 528,3, thời gian lưu = 0,8 phút.

Ví dụ 78: (S)-N-(3-(2-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



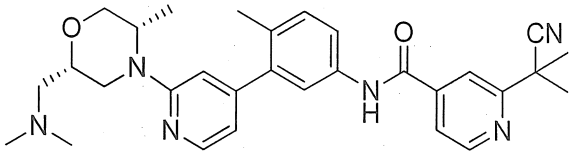
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,33 (s, 3 H) 3,13 (t, *J*=11,54 Hz, 1 H) 3,60 - 3,73 (m, 3 H) 3,77 (td, *J*=11,74, 2,74 Hz, 1 H) 4,02 (d, *J*=13,30 Hz, 1 H) 4,11 (d, *J*=12,91 Hz, 2 H) 7,02 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 79: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2R,5R)-2-((đimetylamino)metyl)-5-metylmorpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



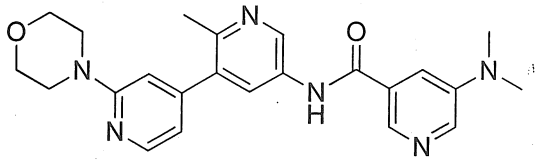
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,18 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,81 (br. s., 6 H) 3,11 (br. s., 1 H) 3,43 (dd, *J*=13,69, 4,70 Hz, 1 H) 3,52 (dd, *J*=11,74, 2,35 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,91 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 4,04 (dd, *J*=11,93, 3,33 Hz, 1 H) 4,22 - 4,31 (m, 1 H) 4,37 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 - 7,88 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,5, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 80: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2S,5S)-2-((đimetylamino)metyl)-5-metylmorpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



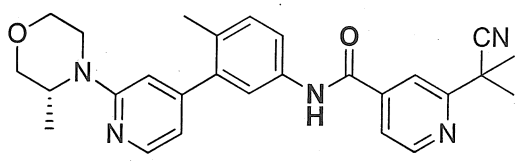
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,14 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,75 - 2,89 (m, 7 H) 3,23 - 3,36 (m, 2 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,92 (t, *J*=9,78 Hz, 1 H) 4,11 (d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 4,40 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,84 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,18 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,4, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 81: 5-(đimetylamino)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)nicotinamit



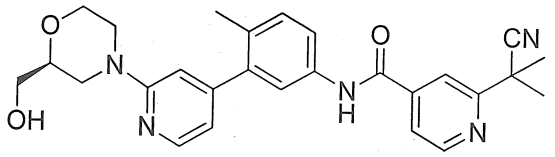
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,49 (s, 9 H) 3,50 - 3,62 (m, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 6,86 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,18 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,96 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 419,3, thời gian lưu = 0,37 phút.

Ví dụ 82: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-(3-metylmorpholino)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



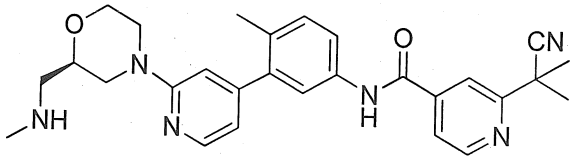
LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,3, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 83: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



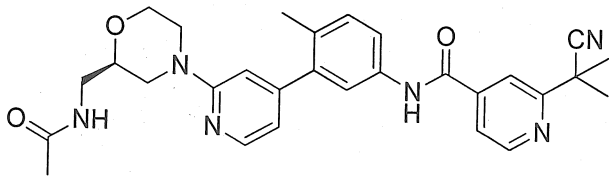
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,76 (t, *J*=11,35 Hz, 1 H) 2,99 (t, *J*=10,96 Hz, 1 H) 3,36 - 3,66 (m, 4 H) 3,96 (dd, *J*=11,54, 2,15 Hz, 1 H) 4,07 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,99 (br. s., 1 H) 7,34 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,72 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,1, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 84: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-(2-((metylamino)metyl)morpholino)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



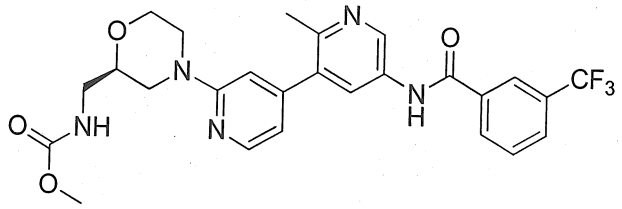
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 7 H) 2,22 (s, 3 H) 2,58 (t, *J*=5,28 Hz, 3 H) 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,87 - 2,99 (m, 1 H) 3,00 - 3,22 (m, 2 H) 3,76 - 3,87 (m, 2 H) 4,01 (d, *J*=11,35 Hz, 1 H) 4,11 (d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 4,26 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,33 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 7,84 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,3, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 85: (R)-N-(3-(2-(2-(axetamiđometyl)morpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



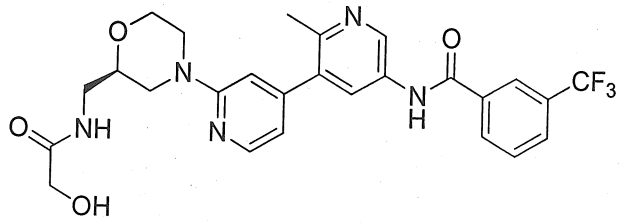
LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 86: (R)-metyl ((4-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)morpholin-2-yl)metyl)carbamat



LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,2, thời gian lưu = 0,65 phút.

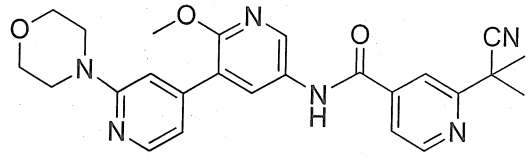
Ví dụ 87: (R)-N-(2'-(2-((2-hyđroxyaxetamiđo)metyl)morpholino)-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Kali cacbonat (6,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-hyđroxy-N-(morpholin-2-ylmetyl)axetamit (1,0 đương lượng) và N-(2'-flo-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (2,0 đương lượng) trong NMP (0,13M). Hỗn

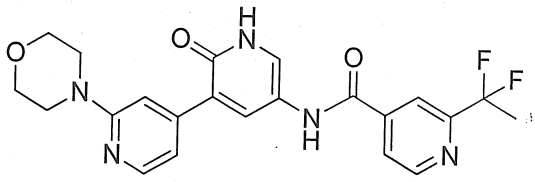
hợp này được đun nóng qua đêm ở nhiệt độ 120°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra (R)-N-(2'-(2-((2-hyđroxyaxetamiđo)metyl)morpholino)-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (5%, 99% độ tinh khiết bằng LC) ở dạng tinh thể rắn màu trắng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 88: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metoxy-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



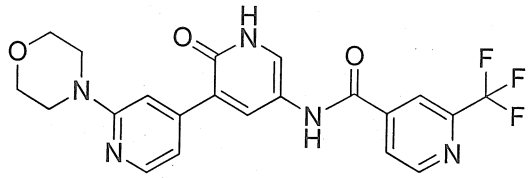
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 3,53 (t, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,67 - 3,76 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 6,98 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,88 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 8,58 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 459,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 89: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



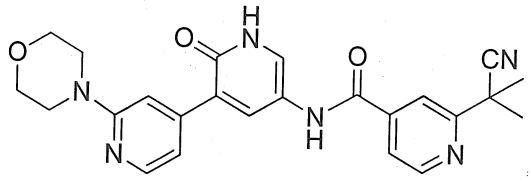
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,94 - 2,12 (m, 3 H) 3,54 (d, J=4,70 Hz, 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 7,19 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 7,56 (br. s., 1 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 3 H) 8,17 (s, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 90: N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



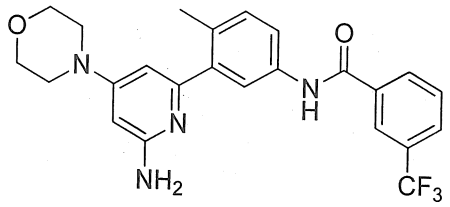
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 3,53 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 7,17 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,52 (br. s., 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 3 H) 8,17 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 91: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



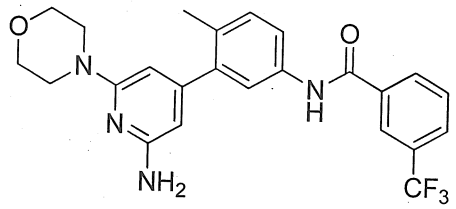
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 3,69 - 3,79 (m, 4 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,50 (br. s., 1 H) 7,84 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (br. s., 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 445,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 92: N-(3-(6-amino-4-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



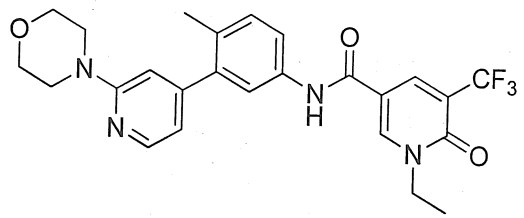
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,34 (s, 3 H) 3,49 - 3,60 (m, 4 H) 3,75 - 3,86 (m, 4 H) 6,07 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447,2, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 93: N-(3-(2-amino-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



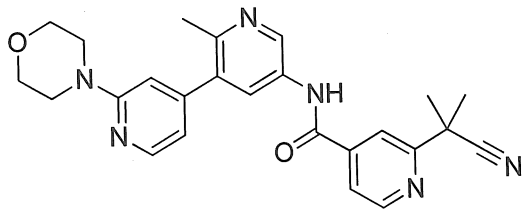
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,32 (s, 3 H) 3,44 - 3,55 (m, 4 H) 3,80 - 3,88 (m, 4 H) 6,13 - 6,24 (m, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 2 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447,2, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 94: 1-etyl-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



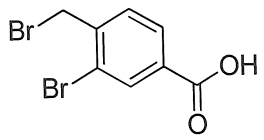
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,41 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,61 - 3,74 (m, 4 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 4,16 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,02 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 95: Tổng hợp 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



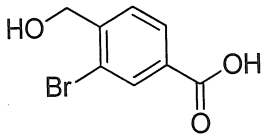
2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinic axit (1,0 đương lượng), EDC-HCl (1,1 đương lượng) và aza-HOBt (1,1 đương lượng) được bổ sung vào 0,2M dung dịch chứa 2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin (1,0 đương lượng) trong DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Dung dịch này được lọc qua bộ lọc xiranh và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit được phân tách ở dạng muối TFA với 51% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,47 (br. s., 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 3,64 - 3,79 (m, 4 H) 6,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,03 (br. s., 1 H) 7,87 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,92 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,2, thời gian lưu = 0,50 phút.

Tổng hợp 3-bromo-4-(bromometyl)axitAxit benzoic



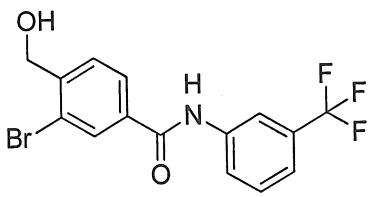
NBS (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-4-metylbenzoic axit (1,0 đương lượng) và AIBN (0,05 đương lượng) in trflotoluen (0,28 M). Hỗn hợp này được đun nóng qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl (muối), làm khô trên $MgSO_4$, lọc, cô để tạo ra axit 3-bromo-4-(bromometyl)benzoic với 60% hiệu suất. LC/MS (m/z) = 294,8 (MH^+), thời gian lưu = 0,80 phút.

Tổng hợp 3-bromo-4-(hyđroxymetyl)axitAxit benzoic



Kali cacbonat K_2CO_3 (5,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-bromo-4-(bromometyl)benzoic (1,0 đương lượng) trong nước (0,56M) ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng đồng nhất được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong bể dầu trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng HCl 6M, được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được dùng trong bước tiếp theo. LC/MS (m/z) = 294,8 (MH^+), thời gian lưu = 0,80 phút.

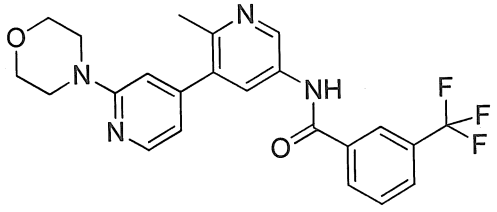
Tổng hợp 3-bromo-4-(hyđroxymetyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



EDC (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-bromo-4-(hyđroxymetyl)benzoic (1,0 đương lượng), 3-(triflometyl)anilin (1,1 đương lượng), HOAt (1,3 đương lượng) trong DMF (0,43M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa lần lượt bằng 1M dung dịch nước natri hyđroxit và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng ISCO (50%EtOAc/heptan) để tạo ra 3-bromo-4-(hyđroxymetyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với hiệu suất 35%. LC/MS (m/z) = 374,0 (MH^+), thời gian lưu = 0,93 phút.

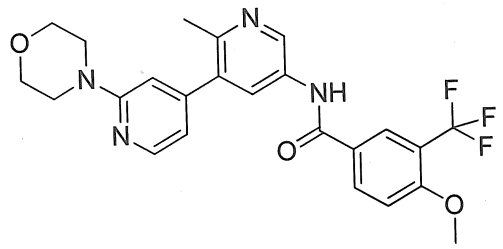
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 95 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 96: N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



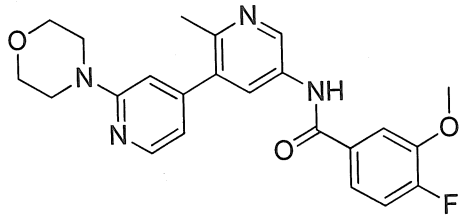
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,47 (br. s., 3 H) 3,49 - 3,59 (m, 4 H) 3,67 - 3,75 (m, 4 H) 6,85 (d, *J*=4,65 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,81 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,67 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,3, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 97: 4-metoxy-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



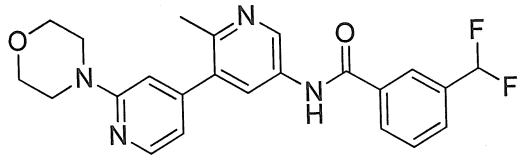
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,60 (s, 3 H) 3,63 - 3,73 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,01 (s, 3 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,36 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 8,22 - 8,33 (m, 2 H) 8,42 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 98: 4-flo-3-metoxy-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



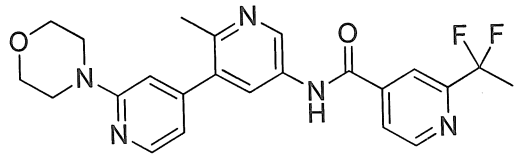
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,59 (s, 3 H) 3,62 - 3,73 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 7,01 (dd, J=6,06, 0,98 Hz, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H) 7,60 (ddd, J=8,41, 4,11, 2,35 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,02, 2,15 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,02 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 423,3, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 99: 3-(điflometyl)-*N*-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



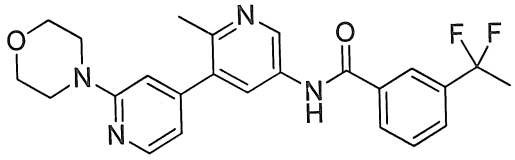
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,65 - 3,70 (m, 4 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,03 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 - 8,16 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 425,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 100: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



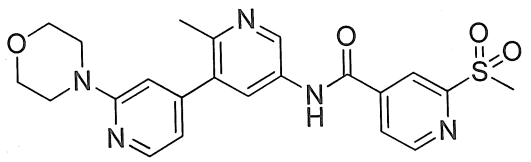
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,67 - 3,73 (m, 4 H) 3,84 - 3,91 (m, 4 H) 7,05 (dd, *J*=6,26, 1,17 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 8,00 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 440,1, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 101: 3-(1,1-đifloetyl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



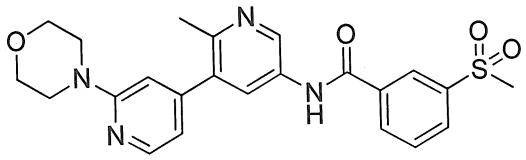
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,99 (t, *J*=18,39 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,66 - 3,71 (m, 4 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 7,03 (dd, *J*=6,26, 1,17 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 439,1, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 102: N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



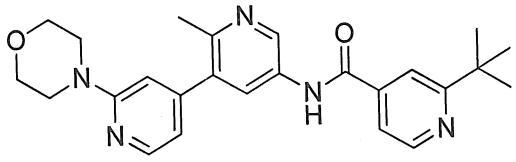
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 3,27 - 3,42 (m, 3 H) 3,48 - 3,64 (m, 4 H) 3,67 - 3,84 (m, 4 H) 6,90 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 8,10 - 8,34 (m, 3 H) 8,57 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 11,19 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 454,2, thời gian lưu = 0,40 phút.

Ví dụ 103: N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



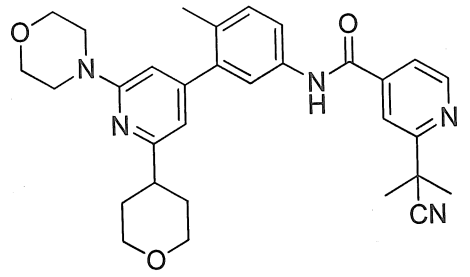
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,53 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 5,67 (br. s., 1 H) 6,81 - 6,96 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,87 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 2 H) 8,27 - 8,37 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 9,00 - 9,13 (m, 1 H) 10,96 - 11,11 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 453,2, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 104: 2-(tert-butyl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



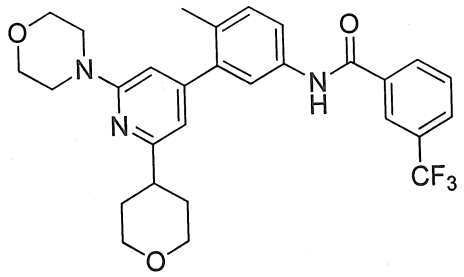
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,38 (s, 9 H) 2,51 - 2,54 (m, 3 H) 3,52 - 3,63 (m, 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 6,85 - 6,97 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m,1 H) 7,74 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,23 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,00 - 9,06 (m, 1H) 10,98 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 432,3, thời gian lưu = 0,46 phút.

Ví dụ 106: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



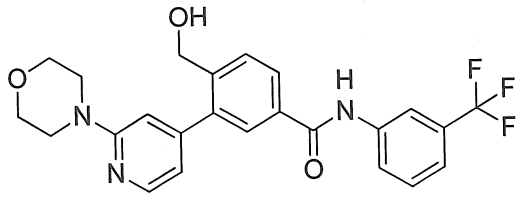
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,81 (s, 6 H) 1,85 - 2,01 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,02 - 3,17 (m, 1 H) 3,48 - 3,61 (m, 2 H) 3,65 - 3,76 (m, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,01 - 4,14 (m, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 526,3, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 107: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



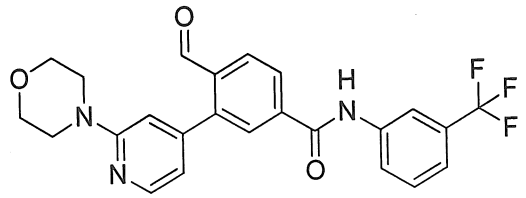
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,81 - 2,02 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 3,45 - 3,62 (m, 2 H) 3,66 - 3,75 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,03 - 4,15 (m, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 2 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 526,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 108: 4-(hyđroxymetyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl) phenyl)benzamit



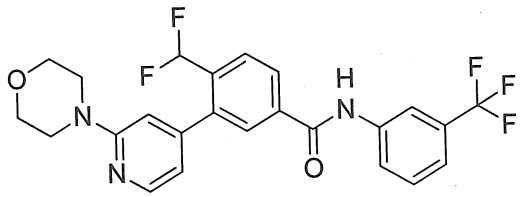
Phương pháp được áp dụng để điều chế Ví dụ 62 tiếp theo là sử dụng 3-bromo-4-(hyđroxymetyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)morpholin để tạo ra 4-(hyđroxymetyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl) phenyl)benzamit với 91% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,61 - 3,73 (m, 4 H), 3,83 - 3,90 (m, 4 H), 4,63 (s, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H). LC/MS (*m/z*) = 458,1 (MH^+), thời gian lưu = 0,73 phút.

4-formyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



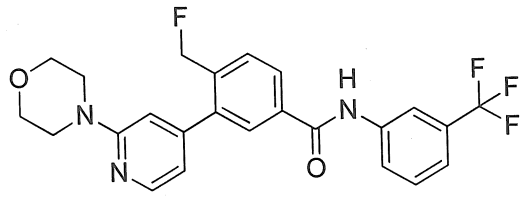
MnO_2 (8,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(hyđroxymetyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl) phenyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,05M). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và cô để tạo ra 4-formyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với hiệu suất 100%. LC/MS (*m/z*) = 456,1 (MH^+), thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 109: 4-(điflometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



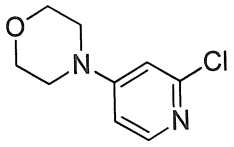
(đietylamino)sulfur triflorua (3,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã làm nguội chứa 4-formyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl) benzamit (1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 khan (0,05M) dưới sự khuấy mạnh. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Phản ứng tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, lọc qua Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra 4-(điflometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với hiệu suất 12%. ^1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,65 (s, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 4 H), 3,80 - 3,90 (m, 4 H), 6,70 - 7,05 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 2 H). LC/MS (*m/z*) = 478,1 (MH^+), thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 110: Tổng hợp 4-(flometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



(đietylamino)sulfur triflorua (3,5 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch đã làm nguội chứa 4-(điflometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 khan (0,05M) dưới sự khuấy mạnh. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 3 giờ, phản ứng được tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, lọc qua Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra 4-(flometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với 16% hiệu suất. ^1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,68 (d, J=5,09 Hz, 4 H), 3,86 (d, J=5,09 Hz, 4 H), 5,40 (s, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 8,07 - 8,19 (m, 3 H). LC/MS (*m/z*) = 460,1 (MH^+), thời gian lưu = 0,85 phút.

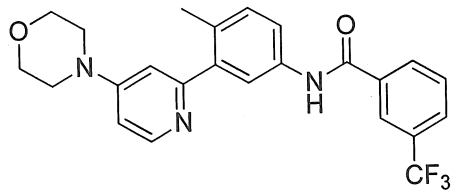
Tổng hợp 4-(2-clopyriđin-4-yl)morpholin



Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa trietylamin (1,0 đương lượng) và 2,4-điclopyriđin (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn (M+H = 199, thời gian lưu=0,29 phút, chính) và chất đồng phân không mong muốn (M+H = 199, thời gian lưu = 0,33 phút, phụ). Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế theo ISCO để tạo

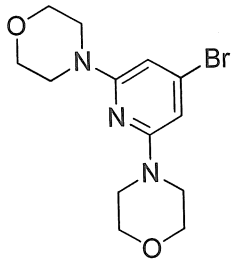
ra 4-(2-clopyriđin-4-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (28%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,0, thời gian lưu = 0,29 phút. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 3,18 - 3,37 (m, 4 H) 3,72 - 3,91 (m, 4 H) 6,51 - 6,61 (m, 1 H) 6,61 - 6,69 (m, 1 H) 8,05 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H)

Ví dụ 111: N-(4-metyl-3-(4-morpholinopyriđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



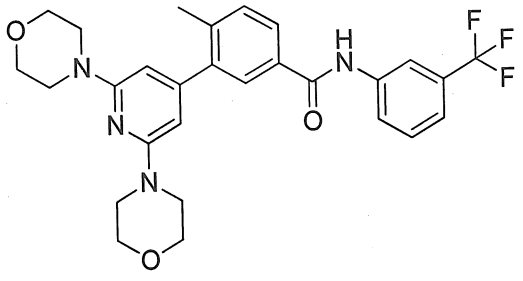
$PdCl_2$(dppf)-DCM sản phẩm cộng (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clopyriđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian A (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,08M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(4-morpholinopyriđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 16% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm2,17 - 2,30 (m,3 H) 7,17 - 7,29 (m,2 H) 7,44 (d,*J*=8,22Hz, 1 H) 7,74 - 7,86 (m,2 H) 7,93 (d,*J*=1,96Hz, 1H) 7,99 (d,*J*=7,83Hz, 1 H) 8,17 - 8,41 (m,3 H) 10,68 (s, 1 H) 13,74 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, thời gian lưu = 0,73 phút.

Tổng hợp 4,4'-(4-brompyriđin-2,6-điyl)dimorpholin



Xezi cacbonat (2,0 đương lượng được bổ sung vào dung dịch chứa morpholin (5,0 đương lượng) và -bromo-2,6-điclopyriđin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,275M)). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong 45 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành vài sản phẩm bao gồm sản phẩm mong muốn (M+H = 288, thời gian lưu = 0,87 phút). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra bọt thủy tinh. Nước sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn được sắc ký theo ISCO để tạo ra 4,4'-(4-brompyriđin-2,6-điyl)dimorpholin (44%, 80% độ tinh khiết bằng LC) ở dạng tinh thể rắn màu trắng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 288,0, thời gian lưu = 0,87 phút.

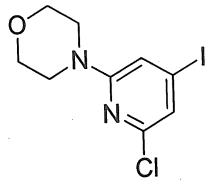
Ví dụ 112: 3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-2,6-điclopyriđin (1,0 đương lượng) và chất trung gian **D** (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,08M) trong bình vi sóng có

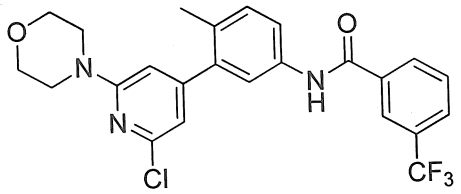
lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 8% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 527,3, thời gian lưu = 1,07 phút. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,27 (s, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,53 - 3,71 (m, 16 H) 6,08 (s, 2 H) 7,30 - 7,72 (m, 6 H) 7,80 - 7,98 (m, 2 H) 8,22 (s,2 H) 10,44 (s, 1 H).

Tổng hợp 4-(6-clo-4-iođopyriđin-2-yl)morpholin



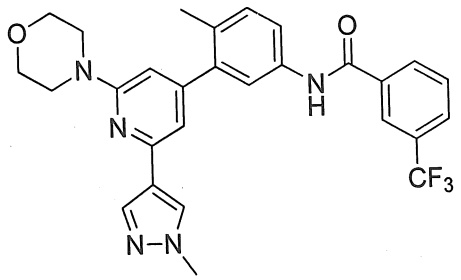
Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa trietylamin (1,0 đương lượng) và 2,6-điclo-4-iođopyriđin (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Phân tích LCMS biểu thị sự hình thành sản phẩm mong muốn (M+H = 324,9/326,8, thời gian lưu=0,98 phút). Nước sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn được sắc ký theo ISCO để tạo ra 4-(6-clo-4-iođopyriđin-2-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (63%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 324,9/326,8, thời gian lưu = 0,98 phút.

Tổng hợp N-(3-(2-clo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-4-iođopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và chất trung gian A (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,08M) trong bình có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Cặn được sắc ký theo ISCO để tạo ra N-(3-(2-clo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (>100%, 90% độ tinh khiết bằng UV). LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,0, thời gian lưu = 1,16 phút.

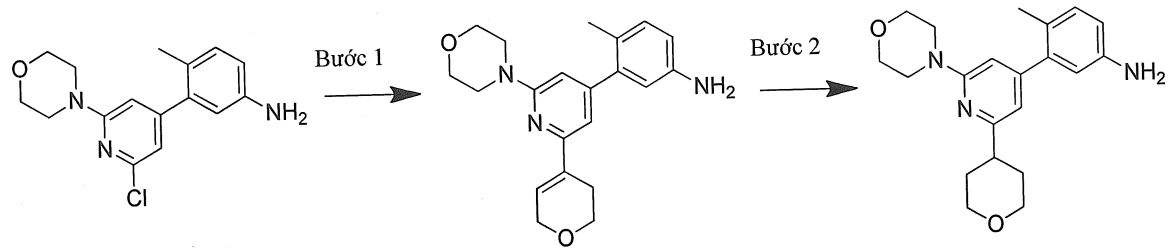
Ví dụ 113: N-(4-metyl-3-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



$Pd_2(dba)_3$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(3-(2-clo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), 1-metyl-4-pyrazol-1H-boronic pinacol este của axit (2,0 đương lượng), kali florua (3,0 đương lượng), và $P(t\text{-}Bu)_3$ (0,1 đương lượng/1,0M trong PhMe) trong THF và nước (theo tỷ lệ 1:1, 0,12M) trong lọ làm sạch bằng nitơ dùng được trong vi sóng có lắp

thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 6%. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,64 - 3,69 (m, 4 H) 3,82 - 3,88 (m, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 6,79 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,35 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, thời gian lưu = 0,89 phút.

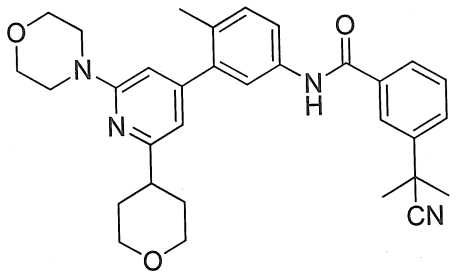
Tổng hợp 3-(2-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin



Bước 1: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2-clo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng) và 2-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,1M). Dung dịch này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 50% etyl axetat và heptan). Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 3-(2-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin với hiệu suất 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 352,3, thời gian lưu = 0,50 phút.

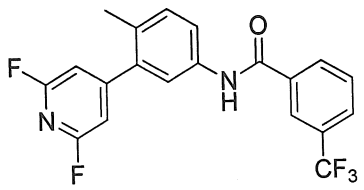
Bước 2: Pd/C (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng) trong etanol đã loại khí (0,09M) và dung dịch được khuấy trong bóng hyđro nguyên tử trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch này được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đến khô để tạo ra 4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-4-yl)anilin dưới dạng sản phẩm mong muốn với hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 354,3, thời gian lưu = 0,42 phút.

Ví dụ 114: 3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-4-yl)phenyl)benzamit



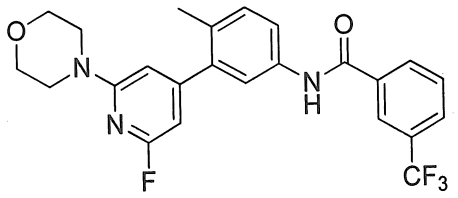
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,79 (s, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,05 - 3,17 (m, 1 H) 3,48 - 3,62 (m, 2 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 4,07 (d, *J*=11,35 Hz, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,77 (d, *J*=5,09 Hz, 2 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,3, thời gian lưu = 0,82 phút.

Tổng hợp N-(3-(2,6-điflopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



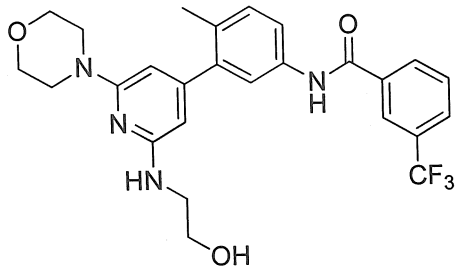
Sản phẩm cộng PdCl2(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (2,6-điflopyriđin-4-yl)axit boronic (1,5 đương lượng) và chất trung gian **X** (1,0 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2 M) trong bình có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Cặn được sắc ký theo ISCO để tạo ra N-(3-(2,6-điflopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (37%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 393,0, thời gian lưu = 1,09 phút.

Tổng hợp N-(3-(2-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



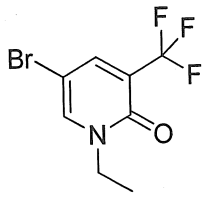
Morpholin (2,0 đương lượng) được bổ sung một lần vào dung dịch chứa trietylamin (3,0 đương lượng) và N-(3-(2,6-điflopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng trong MeOH (0,12 M), sau đó hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 8 giờ. Phân tích LCMS biểu thị 90% chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn (M+H = 460,1, thời gian lưu=0,43 min/non-polar). Nước sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-(3-(2-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (>100%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,1, thời gian lưu = 0,43 phút/không cực.

Ví dụ 115: N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Trong lọ làm sạch bằng nitơ dùng được trong vi sóng có lắp thanh khuấy N-(3-(2-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), trong etanolamin (276 đương lượng) được tăng nhiệt độ đến 180°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA trong 27% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,23 (s, 3 H) 3,35 - 3,50 (m, 6 H) 3,63 - 3,81 (m, 6 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, thời gian lưu = 0,80 phút.

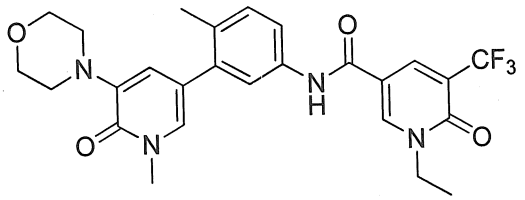
Tổng hợp 5-bromo-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on



5-bromo-3-(triflometyl)pyriđin-2-ol (1,0 đương lượng), kali cacbonat (2,0 đương lượng) và DMF (0,2 M) được bổ sung vào bình đáy tròn có lắp thanh khuấy và được sục nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng và iođoetan (1,2 đương lượng) được bổ sung qua xi lanh. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 35°C trong thời

gian 4 giờ tại thời điểm mà phân tích LCMS biểu thị sự chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được xử lý bằng cách phân chia vào nước và etyl axetat, pha nước được chiết nhiều hơn 3 lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 5-bromo-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (67%). ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 1,32 - 1,50 (m, 3 H) 4,04 (q, *J*=7,17 Hz, 2 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,78 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 269,1/271,1, thời gian lưu = 0,72 min

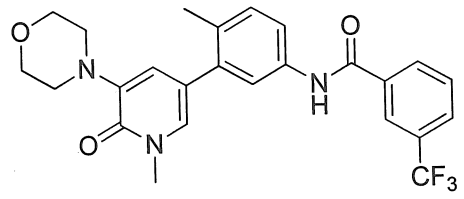
Ví dụ 116: 1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), 5-bromo-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (2,0 đương lượng), sản phẩm cộng PdCl2(dppf).CH2Cl2 (0,1 đương lượng), Mo(CO)6 (1,0 đương lượng), và THF (0,3M) được bổ sung vào ống nghiệm dùng được trong vi sóng. Hỗn hợp này được đậy nắp và khuấy trong khi DBU (3,0 đương lượng) được bổ sung vào, sự rò khí xảy ra và ống này sau đó được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 phút tại thời điểm mà phân tích LCMS chỉ thị sự chuyển hoán hoàn toàn thành sản phẩm (M+H = 517). Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra 1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit (15% hiệu suất). 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,42 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,16 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,34

(d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 8,48 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,70 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,1, thời gian lưu = 0,81 phút.

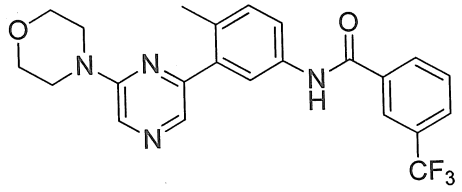
Ví dụ 117: Tổng hợp N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) và chất trung gian **A** (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,08M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 10 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 11%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,87 phút. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,30 (s, 3 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H).

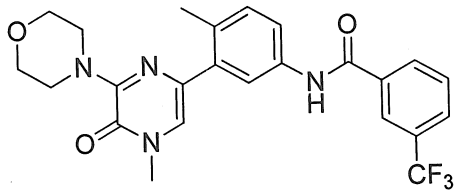
Các hợp chất được nêu dưới đây điều chế được theo các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 117 bằng cách sử dụng halogenua aryl tương ứng và các chất trung gian (A-G).

Ví dụ 118: N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



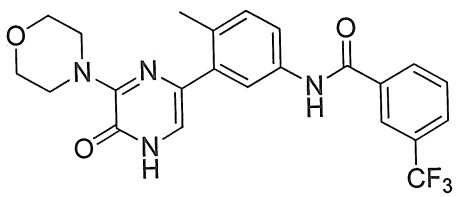
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,40 (s, 3 H) 3,60 - 3,73 (m, 4 H) 3,75 - 3,88 (m, 4 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 - 7,78 (m, 2 H) 7,81 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 - 8,40 (m, 3 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,2, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 119: N-(4-metyl-3-(4-metyl-6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



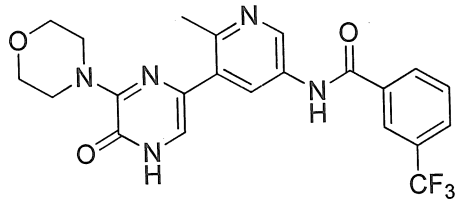
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,39 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 3,80 (s, 9 H) 7,18 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 120: N-(4-metyl-3-(6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



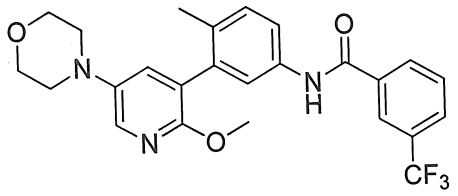
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,29 (s, 3 H) 3,72 (d, *J*=4,70 Hz, 9 H) 6,85 (s, 1 H) 7,16 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,05 - 8,20 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 459,3, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 121: N-(6-metyl-5-(6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



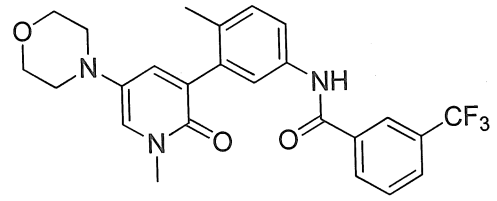
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,71 (s, 3 H) 3,59 - 3,91 (m, 9 H) 7,11 (s, 1 H) 7,69 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,08 - 8,30 (m, 2 H) 8,54 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 122: N-(3-(2-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



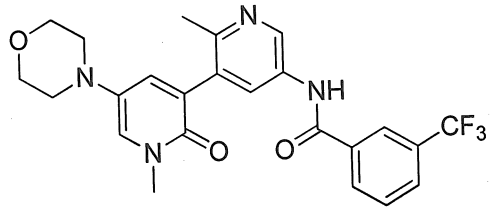
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,11 (s, 3 H) 3,21 (dd, *J*=5,48, 3,91 Hz, 4 H) 3,81 - 3,92 (m, 7 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,83 - 7,97 (m, 2 H) 8,10 - 8,36 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 123: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



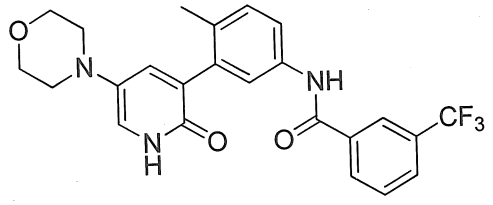
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,17 (s, 3 H) 2,87 - 3,06 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,74 - 3,87 (m, 4 H) 7,14 - 7,30 (m, 2 H) 7,43 - 7,63 (m, 3 H) 7,67 - 7,77 (m, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,12 - 8,28 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 124: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



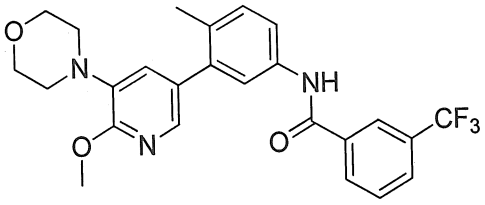
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,61 (s, 3 H) 2,92 - 3,08 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,77 - 3,92 (m, 4 H) 7,42 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,68 - 7,83 (m, 2 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,37 (m, 2 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 125: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



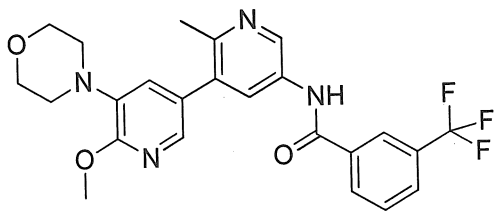
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,11 (s, 3 H) 2,84 - 2,98 (m, 4 H) 3,66 - 3,79 (m, 4 H) 6,93 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 - 7,55 (m, 3 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,02 - 8,22 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 126: N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



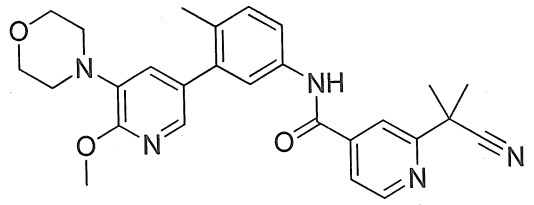
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,27 (s, 3 H) 3,04 - 3,22 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,61 (dd, J=4,11, 2,15 Hz, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,80 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,4, thời gian lưu = 1,04 phút.

Ví dụ 127: N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



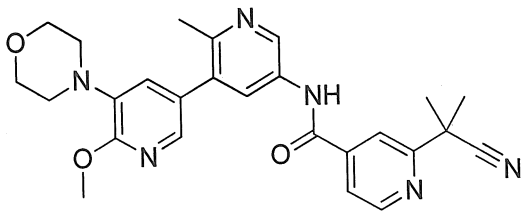
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,67 (s, 3 H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 128: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,81 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,09 - 3,17 (m, 4 H) 3,81 - 3,89 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 7,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,4, thời gian lưu = 0,87 phút.

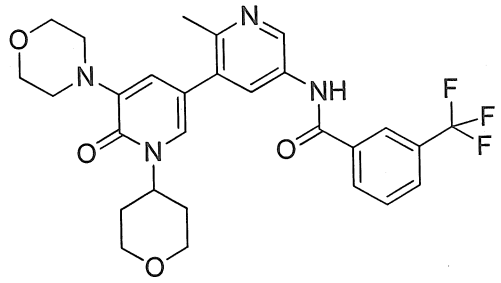
Ví dụ 129: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,82 (s, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,07 - 3,21 (m, 4 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,82 - 7,94 (m, 2 H) 8,14 (s,

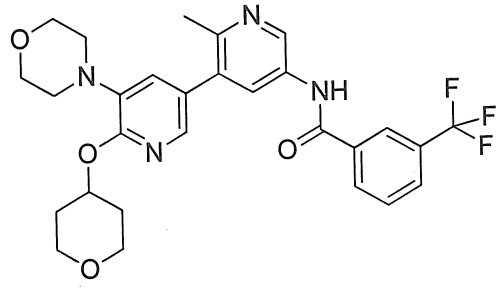
1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 130: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1'-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,87 (dd, *J*=11,98, 2,15 Hz, 2 H) 2,01 (qd, *J*=12,22, 4,52 Hz, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,62 (td, *J*=11,77, 1,83 Hz, 2 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,10 (dd, *J*=11,27, 4,33 Hz, 2 H) 5,19 (tt, *J*=12,06, 4,00 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 (dd, *J*=7,87, 0,68 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=0,64 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H) 9,22 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1, thời gian lưu = 0,70 phút.

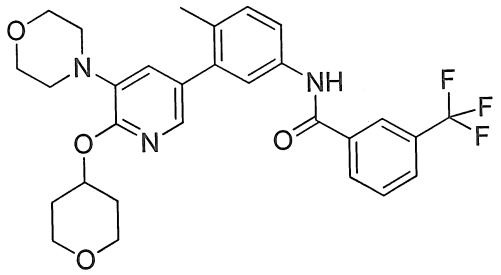
Ví dụ 131: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (ddd, *J*=11,59, 8,22, 3,28 Hz, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H)

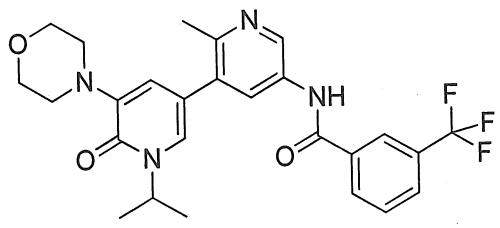
3,92 - 4,03 (m, 2 H) 5,45 (tt, *J*=7,92, 3,91 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,29 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H) 9,40 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 132: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



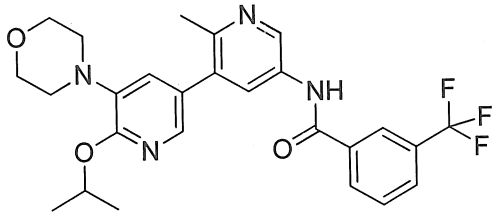
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ1,84 (dtd, *J*=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 2,03 - 2,20 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,06 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (ddd, *J*=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 3,92 - 4,04 (m, 2 H) 5,39 (tt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,88 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,1, thời gian lưu = 1,06 phút.

Ví dụ 133: N-(1'-isopropyl-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



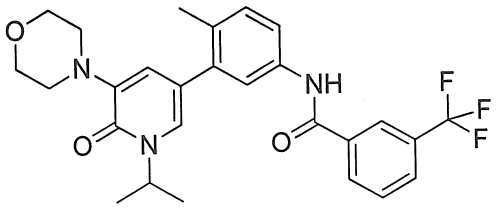
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,45 (d, *J*=6,80 Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,95 (m, 4 H) 5,35 (quin, *J*=6,87 Hz, 1 H) 6,95 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,73 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,19 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,3, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 134: N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



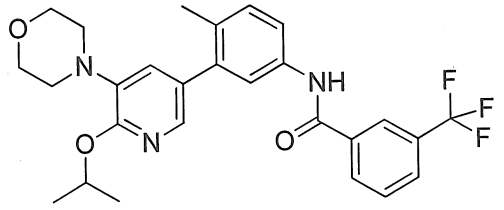
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,43 (d, *J*=6,16 Hz, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 5,47 (quin, *J*=6,17 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=7,68 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,3, thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 135: N-(3-(1-isopropyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



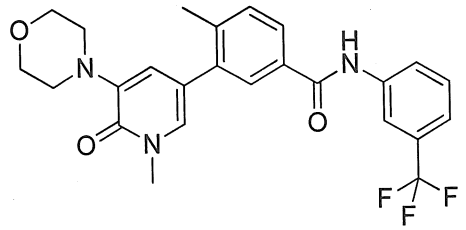
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,44 (d, *J*=6,80 Hz, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 5,35 (quin, *J*=6,86 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,3, thời gian lưu = 1,02 phút.

Ví dụ 136: N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,43 (d, *J*=6,16 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,42 (spt, *J*=6,18 Hz, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=1,86 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,68 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,4, thời gian lưu = 1,17 phút.

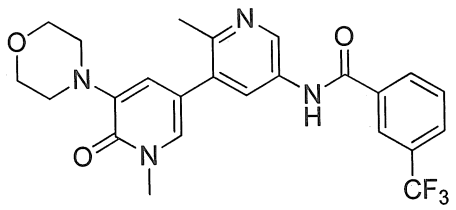
Ví dụ 137: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,42 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 6,99 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m,

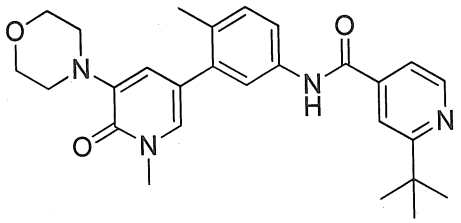
2 H) 7,57 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J*=7,92, 2,01 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,1, thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 138: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



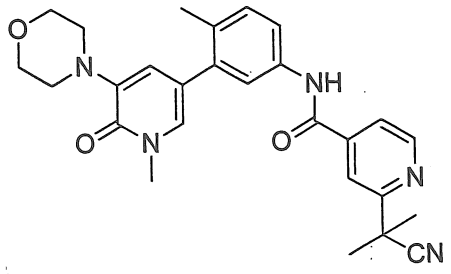
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,71 (s, 3 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 6,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 139: 2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



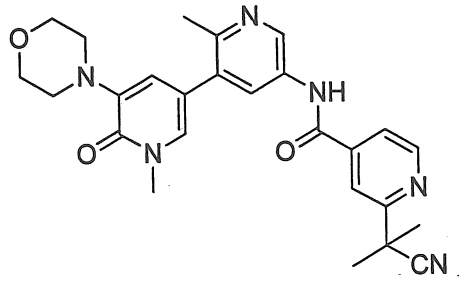
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,50 (s, 9 H) 2,31 (s, 3 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,79 - 3,94 (m, 4 H) 6,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,24 - 7,38 (m, 2 H) 7,57 - 7,71 (m, 2 H) 7,98 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,4, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 140: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



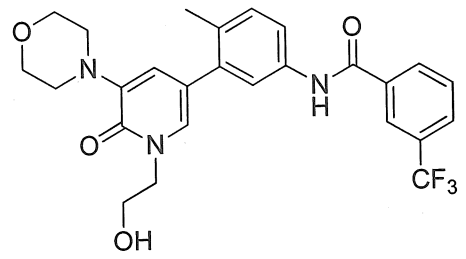
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,81 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,01 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) . LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 141: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



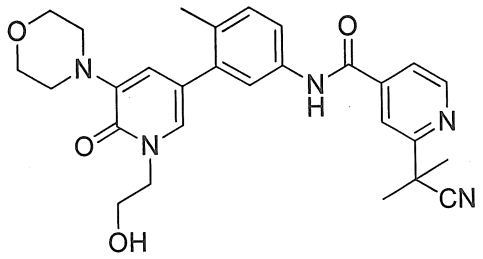
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,78 - 1,86 (m, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 (br. s., 4 H) 6,90 - 6,99 (m, 1 H) 7,49 -7,56 (m, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 1 H) 8,38 - 8,45 (m, 1 H) 8,78 - 8,85 (m, 1 H) 9,20 - 9,26 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 142: N-(3-(1-(2-hyđroxyetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



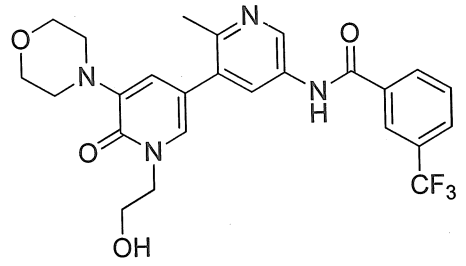
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,13 (d, J=3,91 Hz, 4 H) 3,80 - 3,95 (m, 6 H) 4,17 (t, J=5,28 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 143: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(1-(2-hyđroxyetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



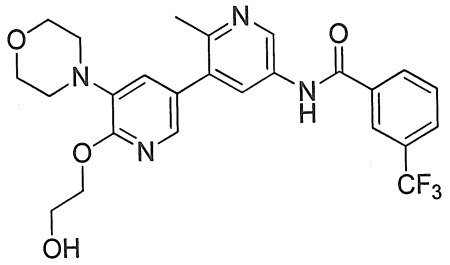
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,80 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,97 - 3,18 (m, 4 H) 3,74 - 3,94 (m, 7 H) 4,17 (t, *J*=5,28 Hz, 2 H) 6,98 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 7,80 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 144: N-(1'-(2-hyđroxyetyl)-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



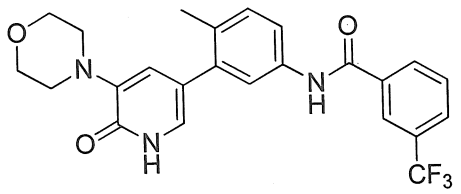
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,72 (s, 3 H) 3,07 - 3,20 (m, 4 H) 3,80 - 3,99 (m, 6 H) 4,19 (t, *J*=5,09 Hz, 2 H) 6,98 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 145: N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



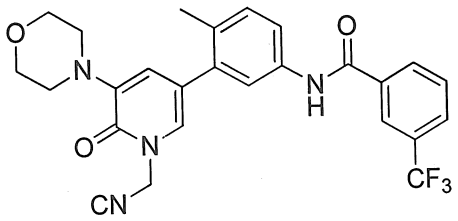
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>)δppm 2,67 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 3,91 - 3,99 (m, 2 H) 4,47 - 4,58 (m, 2 H) 7,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 146: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



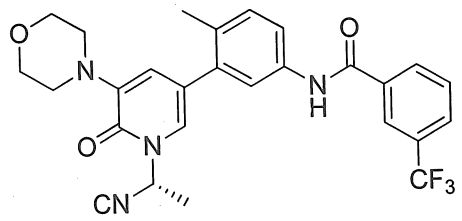
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,20 (s, 3 H) 2,98 - 3,12 (m, 4 H) 3,67 - 3,84 (m, 4 H) 6,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,3, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 147: N-(3-(1-(xyanometyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



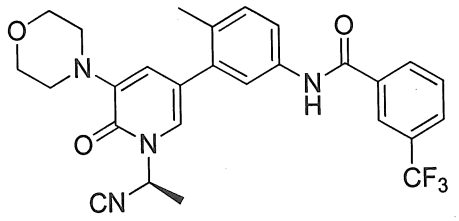
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,22 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 5,05 (s, 2 H) 6,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, thời gian lưu = 0,95 phút.

Ví dụ 148: (R)-N-(3-(1-(1-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



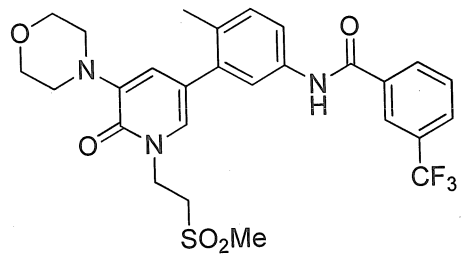
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,72 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,25 (s, 6 H) 3,11 (br. s., 8 H) 3,71 (br. s., 8 H) 5,87 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,73 (d, *J*=1,17 Hz, 2 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,43 (d, *J*=1,57 Hz, 2 H) 7,63 (s, 2 H) 7,71 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,77 (t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,95 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H) 8,21 - 8,32 (m, 5 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, thời gian lưu = 1,00 phút.

Ví dụ 149: (S)-N-(3-(1-(1-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



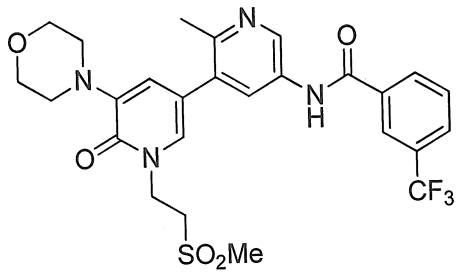
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,80 (d, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 3,20 (br. s., 4 H) 3,78 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 5,95 (q, *J*=7,04 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,04 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 - 8,44 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,3, thời gian lưu = 1,01 phút.

Ví dụ 150: N-(4-metyl-3-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



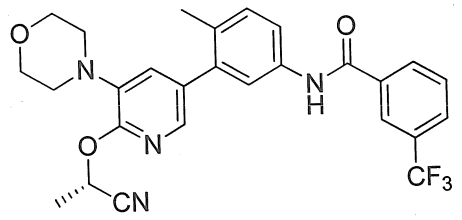
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 4,50 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 564,3, thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 151: N-(2-metyl-1'-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



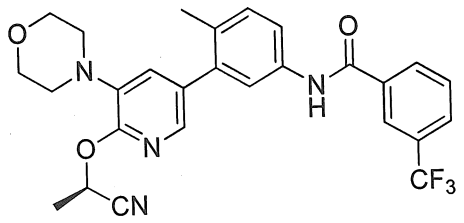
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,71 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,70 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 4 H) 4,53 (t, *J*=6,06 Hz, 2 H) 6,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 565,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 152: (S)-N-(3-(6-(1-xyanoetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



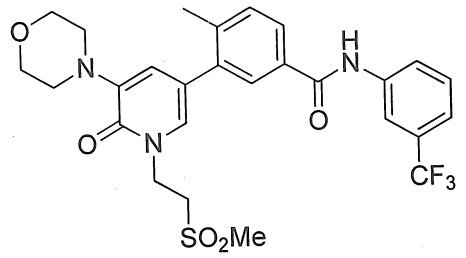
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,73 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,06 (d, *J*=5,09 Hz, 4 H) 3,74 (t, *J*=4,50 Hz, 4 H) 5,78 (q, *J*=6,91 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 3 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 - 8,30 (m, 2 H) 10,44 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,5, thời gian lưu = 1,13 phút.

Ví dụ 153: (R)-N-(3-(6-(1-xyanoetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



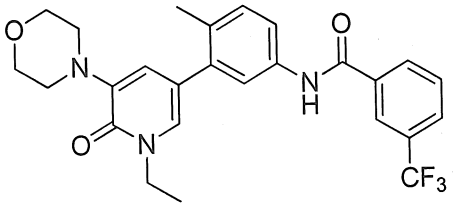
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,73 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,06 (d, *J*=5,09 Hz, 4 H) 3,74 (t, *J*=4,50 Hz, 4 H) 5,78 (q, *J*=6,65 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 3 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 - 8,32 (m, 2 H) 10,44 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, thời gian lưu = 1,00 phút.

Ví dụ 154: 4-metyl-3-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



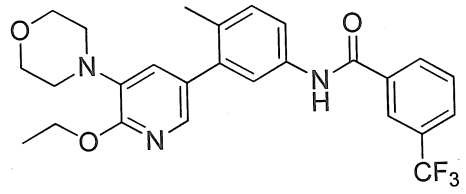
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,40 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,68 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 4,51 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 7,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,54 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 7,93 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 564,3, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 155: N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



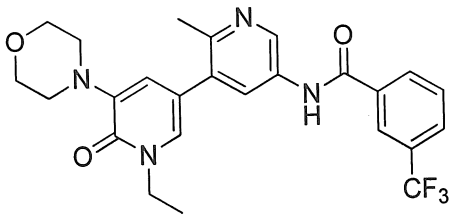
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,38 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 4,11 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,2, thời gian lưu = 0,95 phút.

Ví dụ 156: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



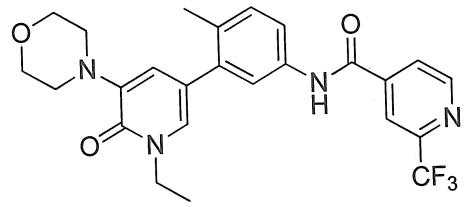
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,96 (m, 4 H) 4,47 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 1,09 phút.

Ví dụ 157: N-(1'-etyl-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



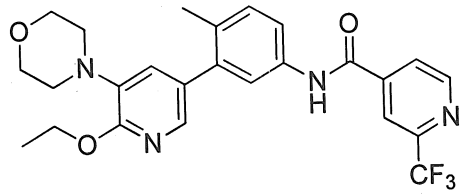
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,39 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,07 - 3,21 (m, 4 H) 3,76 - 3,89 (m, 4 H) 4,13 (q, J=7,30 Hz, 2 H) 6,95 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,97 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,30 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 158: N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



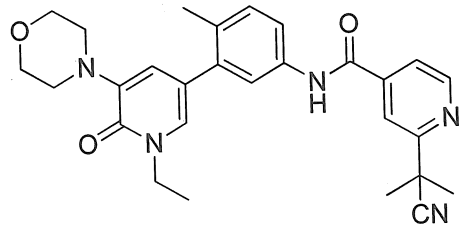
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,29 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,03 - 3,13 (m, 4 H) 3,71 - 3,82 (m, 4 H) 4,03 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,81 (d, J=4,69 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 159: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



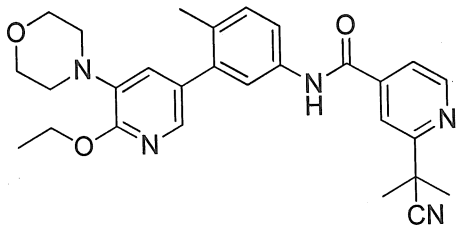
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,45 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,01 - 3,22 (m, 4 H) 3,75 - 3,99 (m, 4 H) 4,47 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,25 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,50 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 1,03 phút.

Ví dụ 160: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



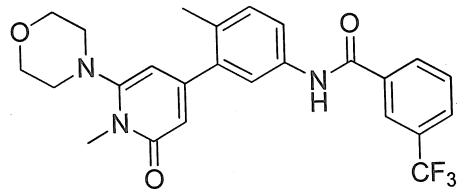
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,38 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,20 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 4,12 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,81 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 161: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



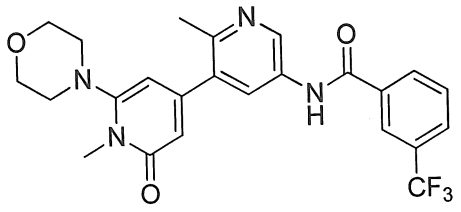
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,46 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 4,49 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,90 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 162: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



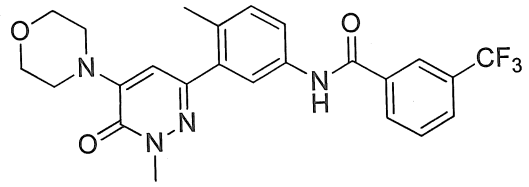
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,30 (s, 3 H) 3,05 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 6,13 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,72 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,96 phút.

Ví dụ 163: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



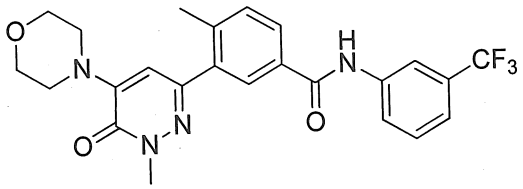
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,64 (s, 3 H) 2,99 - 3,11 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,96 (m, 4 H) 6,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,35 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 164: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



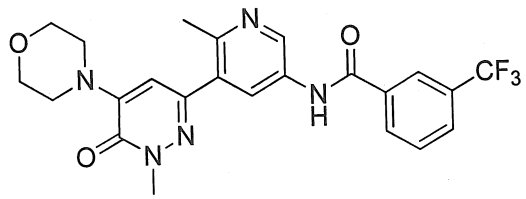
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,29 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,77 (m, 5 H) 6,59 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69- 7,83 (m, 3 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 0,94 phút.

Ví dụ 165: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



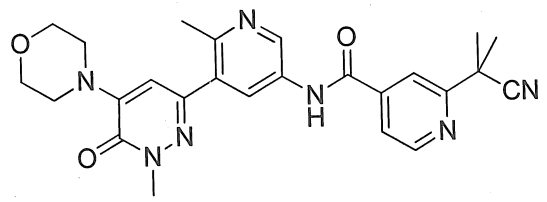
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,34 (s, 3 H) 3,26 (br. s., 12 H) 3,43 (br. s., 4 H) 3,64 (br. s., 7 H) 6,62 (s, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 3 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,89 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 1,00 phút.

Ví dụ 166: N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



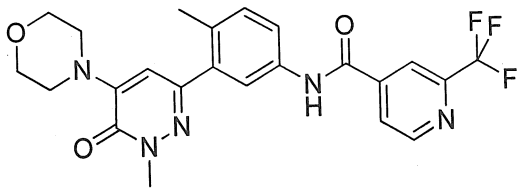
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,56 (s, 3 H) 3,40 - 3,54 (m, 4 H) 3,62 - 3,77 (m, 8 H) 6,72 (s, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1H) 8,25 - 8,31 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,3, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 167: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,76 (s, 6 H) 2,54 (s, 3 H) 3,39 - 3,53 (m, 4 H) 3,65 - 3,75 (m, 7 H) 6,71 (s, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 (s, 1H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

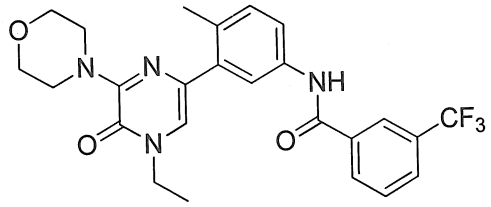
Ví dụ 168: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,29 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 8 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69- 7,79 (m, 2 H) 8,18 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,98 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,94 phút.

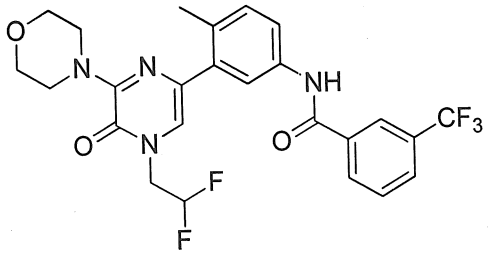
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong Phương pháp 1 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế để tạo ra muối TFA tương ứng nhờ sự đông khô nhanh.

Ví dụ 169: N-(3-(4-etyl-6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



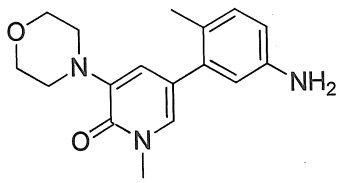
Phương pháp 1 tiếp theo là sử dụng N-(4-metyl-3-(6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), iođoetan (1,2 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,38 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 3,80 (s, 8 H) 4,02 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 7,02 - 7,31 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 2 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,13 - 8,38 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,4, thời gian lưu = 1,02 phút.

Ví dụ 170: N-(3-(4-(2,2-đifloetyl)-6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



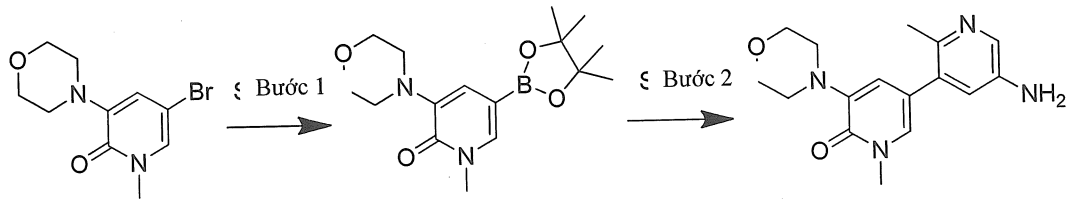
Phương pháp 1 tiếp theo là sử dụng N-(4-metyl-3-(6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), 1,1-điflo-2-iođoetan (1,2 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) ở nhiệt độ 60°C. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,39 (s, 3 H) 3,81 (d, *J*=5,09 Hz, 8 H) 4,38 (td, *J*=14,09, 3,91 Hz, 2 H) 6,02 - 6,44 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 2 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,3, thời gian lưu = 1,05 phút.

Tổng hợp 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,2 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,14 M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 100% etyl axetat tiếp theo là 10% metanol trong etyl axetat. Các phân đoạn tinh khiết được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on với 31% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,2, thời gian lưu = 0,41 phút.

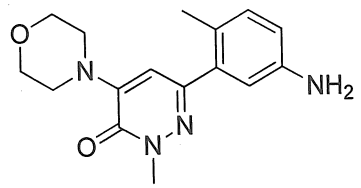
Tổng hợp 5'-amino-1,2'-đimetyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6(1H)-on



Bước 1: Bis(pinacolato)đibo (1,50 đương lượng), kali axetat (2,00 đương lượng), và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng) được bổ sung vào 0,18M dung dịch chứa 5-bromo-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-one (1,00 đương lượng) trong 1,4-đioxan. Phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (20ml) và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra 5'-amino-1,2'-đimetyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6(1H)-on ở dạng hỗn hợp với axit boronic tương ứng ở dạng rắn quánh màu nâu đen với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, thời gian lưu = 0,65 phút.

Bước 2: Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,18M dung dịch chứa 5'-amino-1,2'-đimetyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DME và 5-bromo-6-metylpyriđin-3-amin (1,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhệt độ 125°C trong thời gian 20 phút. LC-MS thể hiện primarily chuyển hóa thành P. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng 2:1 DCM:MeOH và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (etyl axetat có 0% đến 15% građien metanol) để tạo ra 5'-amino-1,2'-đimetyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6(1H)-on ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,0, thời gian lưu = 0,33 phút.

Tổng hợp 6-(5-amino-2-metylphenyl)-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on

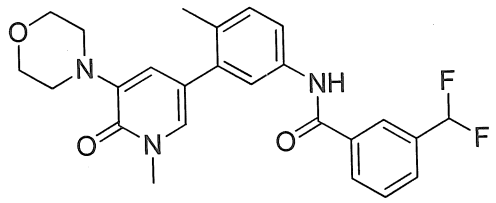


Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,5 đương lượng) và natri cacbonat (6,6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-clo-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,1 đương lượng) trong DME và nước (theo tỷ lệ 2:1, 0,2 M). Dung dịch này được tăng nhiệt độ trong lò vi sóng trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 120°C. Sau khi giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, dung dịch này được pha loãng bằng etyl axetat và nước, lớp nước được chiết bằng etyl axetat nhiều hơn hai lần, các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô để tạo ra chất rắn màu nâu. Phân ly 6-(5-amino-2-metylphenyl)-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on ở dạng sản phẩm mong muốn. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,1, thời gian lưu = 0,49 phút.

Phương pháp 3:

EDC (1,0 đến 1,2 đương lượng) và HOAt (1,0 đến 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa amin (1,0 đương lượng) và axit carboxylic tương ứng (1,0 đến 1,2 đương lượng) trong DMF (0,1 M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng từ 6 đến 24 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch này được lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Theo cách khác, dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat hoặc magie sulfat, lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô mà được tinh chế tiếp theo sắc ký đảo pha lỏng cao áp điều chế. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, sản phẩm mong muốn được phân tách ở dạng muối TFA.

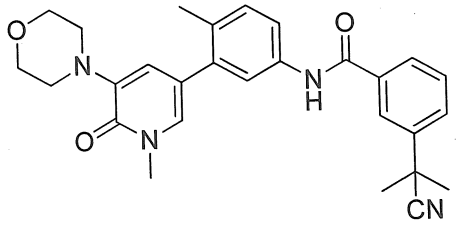
Ví dụ 171: Tổng hợp 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



Axit 3-(điflometyl)benzoic (1,2 đương lượng), EDC-HCl (1,2 đương lượng) và HOAt (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong DMF (0,07 M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch này được lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 45% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 454,2, thời gian lưu = 0,79 phút. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,30 (s, 3 H) 3,08 - 3,22 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,94 (m, 4 H) 6,66 - 7,05 (m, 2 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,76 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 1 H).

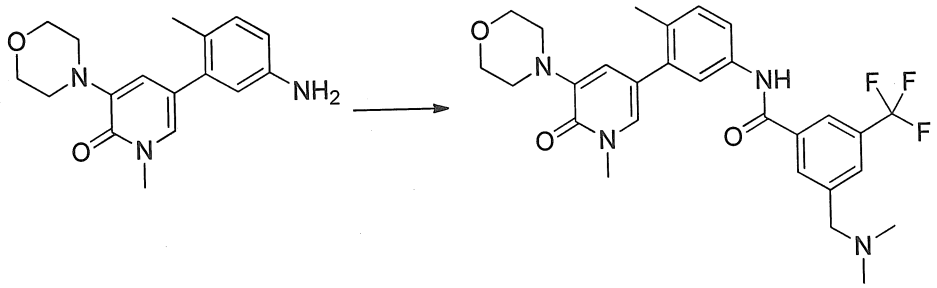
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171(Phương pháp 3) bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 172: 3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,08 - 3,25 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,03 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 3 H) 7,76 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,3, thời gian lưu = 0,80 phút.

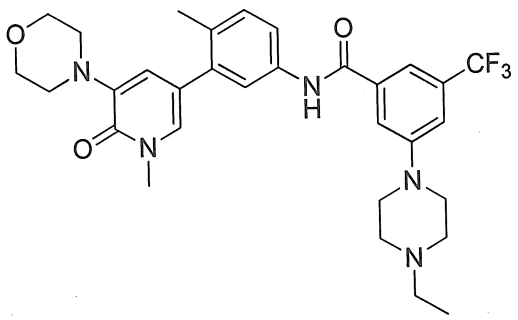
Ví dụ 173: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzoic (1,1 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,1 đương lượng), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol hyđrat (1,1 đương lượng) trong DMF (0,3M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Được pha loãng bằng 0,4M trong nước natri cacbonat và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô bằng silicagel để tạo ra sản phẩm thô. Nguyên liệu này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (heptan với 50% đến 100% 90:10:1,5 etyl axetat:metanol:trietylamin gradien) để tạo ra 3-((đimetylamino)metyl)-

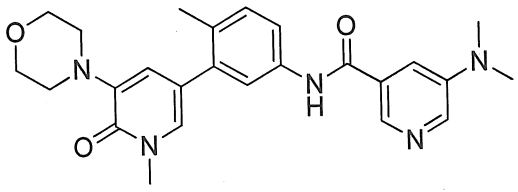
N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit ở dạng rắn màu vàng-xanh nhạt với 46% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,92 (s, 6 H) 3,07 - 3,20 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,51 (s, 2 H) 6,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,22 - 7,40 (m, 2 H) 7,53 - 7,72 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 - 8,46 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,4, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 174: 3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



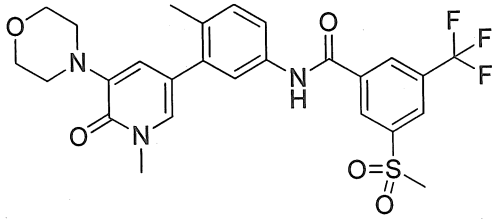
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,41 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,14 (d, *J*=4,30 Hz, 5 H) 3,21 (d, *J*=18,00 Hz, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,70 (br. s., 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,09 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H) 6,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=4,70 Hz, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 584,4, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 175: 5-(đimetylamino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)nicotinamit



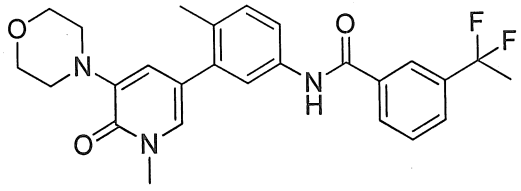
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,01 - 3,16 (m, 4 H) 3,20 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 6,91 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,23 - 7,37 (m, 2 H) 7,54 - 7,75 (m, 2 H) 8,14 - 8,30 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,3, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 176: Tổng hợp N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)-5-(triflometyl)benzamit



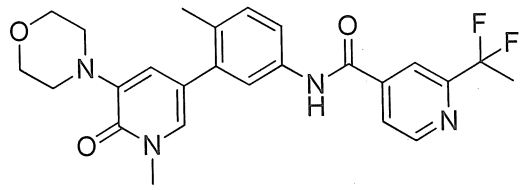
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,32 (s, 3 H) 3,06 - 3,19 (m, 4 H) 3,27 (s, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 6,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 2 H) 7,53 - 7,71 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 550,1, thời gian lưu = 0,83.

Ví dụ 177: Tổng hợp 3-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



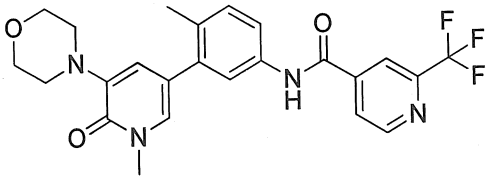
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,98 (t, J=18,39 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 7,01 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 3 H) 7,76 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, thời gian lưu = 0,85.

Ví dụ 178: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



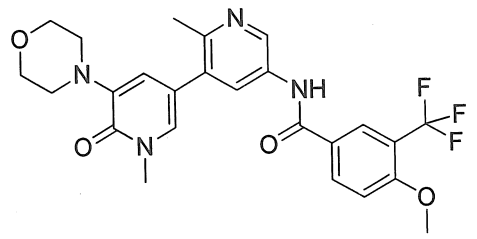
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,04 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 7,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,96 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,81 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,1, thời gian lưu = 0,78.

Ví dụ 179: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



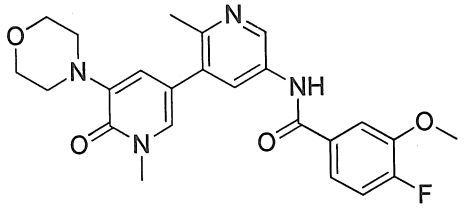
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 6,98 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,91 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 0,83.

Ví dụ 181: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-metoxy-3-(triflometyl)benzamit



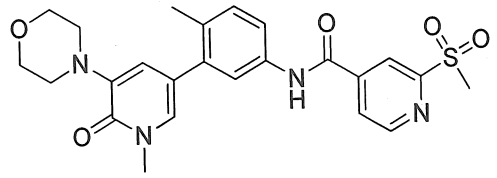
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,69 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 6,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 2 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,24 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 182: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-flo-3-metoxybenzamit



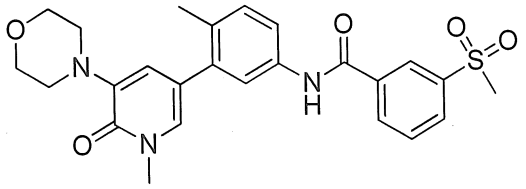
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,70 (s, 3 H) 3,12 - 3,20 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 6,95 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,27 (dd, *J*=10,96, 8,61 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,62 (ddd, *J*=8,41, 4,11, 1,96 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,25 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 453,0, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 184: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



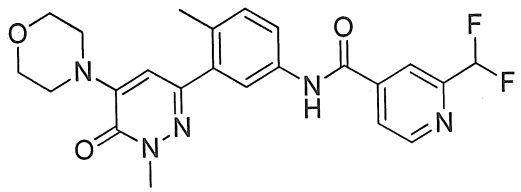
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,27 (s, 3 H) 3,11 (br. s., 4 H) 3,35 (s, 5 H) 3,50 (s, 5 H) 3,72 (br. s., 4 H) 6,70 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,00 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,3, thời gian lưu = 0,65.

Ví dụ 185: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



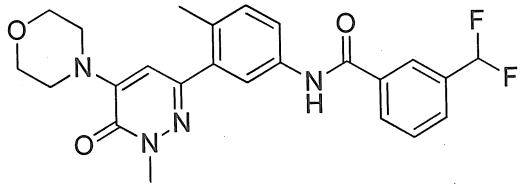
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,27 (s, 3 H) 3,11 (br. s., 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,50 (s, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 5 H) 6,71 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,3, thời gian lưu = 0,68.

Ví dụ 189: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



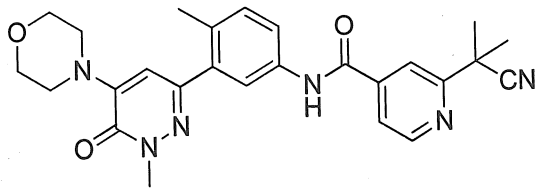
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,31 (br. s., 1 H) 3,42 - 3,49 (m, 5 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,74 (s, 2 H) 8,05 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,0, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 190: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)benzamit



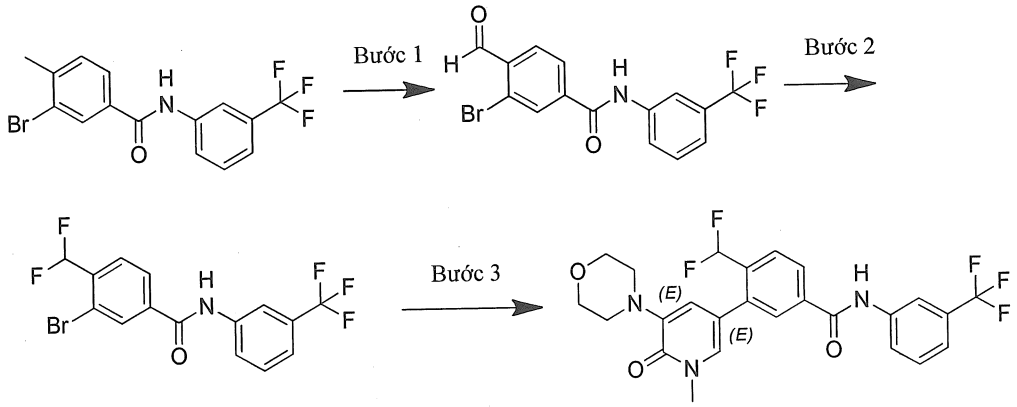
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,23 - 2,33 (m, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,61 - 3,77 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,60 - 7,71 (m,1 H) 7,71 - 7,80 (m, 3 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 10,41 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,0, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 191: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,36 - 3,51 (m, 4 H) 3,57 - 3,76 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 - 7,78 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 7,94 - 8,06 (m, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,4, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 192: Tổng hợp 4-(điflometyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



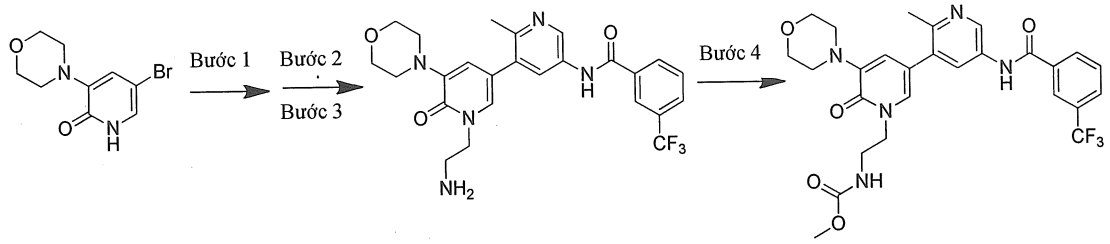
Bước 1: MnO_2 (8,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-4-(hyđroxymetyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,14 M). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và cô để tạo ra 3-bromo-4-formyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với hiệu suất 100%. LC/MS (*m/z*) = 373,9 (MH^+), thời gian lưu = 0,0,94 phút.

Bước 2: (đietylamino)sulfur triflorua (3,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã làm nguội chứa 3-bromo-4-formyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 khan (0,18M) dưới sự khuấy mạnh. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Phản ứng tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, lọc qua Na_2SO_4 và cô để tạo ra 3-bromo-4-(điflometyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với 47% hiệu suất. LC/MS (*m/z*) = 393,9 (MH^+), thời gian lưu = 1,11 phút.

Bước 3: Phương pháp 2 tiếp theo là sử dụng 1-metyl-3-morpholino-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2(1H)-on và 3-bromo-4-(điflometyl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit để tạo ra 4-(điflometyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamid với 8% hiệu suất.

LC/MS (m/z) = 508,1 (MH+), thời gian lưu = 0,98 phút. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,12 - 3,21 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 3,80 - 3,90 (m, 4 H), 6,96 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H), 7,52- 7,62 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 7,97 (br. s., 2 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H).

Ví dụ 193: Tổng hợp metyl (2-(2'-metyl-5-morpholino-6-oxo-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-1(6H)-yl)etyl)carbamat



Bước 1: 0,3M dung dịch chứa5-bromo-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DMF được xử lý bằng natri hyđrua (1,20 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Tert-butyl (2-brometyl)carbamat (1,20 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra tert-butyl (2-(5-bromo-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)etyl)carbamat. LCMS (*m/z*) (M+H) = 402,1/404,1, thời gian lưu = 0,78 phút.

Bước 2: Tert-butyl (2-(2'-metyl-5-morpholino-6-oxo-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-1(6H)-yl)etyl)carbamat được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 192 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. LCMS (*m/z*) (M+H) = 602,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

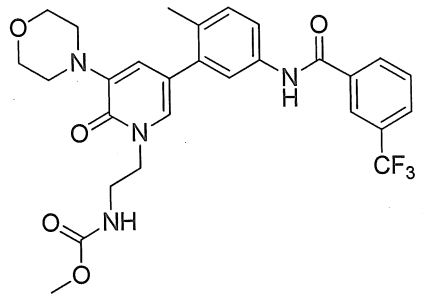
Bước 3: 0,1M dung dịch chứa tert-butyl (2-(2'-metyl-5-morpholino-6-oxo-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-1(6H)-yl)etyl)carbamat (1,00 đương lượng)

trong hỗn hợp DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Cặn được kiềm hóa bằng trong nước natri cacbonat và chiết bằng DCM. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-(1'-(2-aminoetyl)-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit thô mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,58 phút.

Bước 4: Trietylamin (3,00 đương lượng) và metyl clorofomat (1,10 đương lượng) được bổ sung vào 0,2M dung dịch chứa N-(1'-(2-aminoetyl)-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung nước và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, metyl (2-(2'-metyl-5-morpholino-6-oxo-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-1(6H)-yl)etyl)carbamat được phân tách ở dạng muối TFA với 7% hiệu suất. ^{1}H NMR (400 MHz (400MHz, <cd3od>) δppm 2,69 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 5 H) 3,47 - 3,62 (m, 5 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 4,10 - 4,20 (m, 2 H) 6,93 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 (dd, *J*=7,87, 0,68 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 560,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

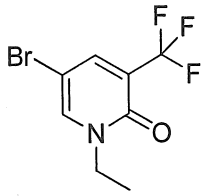
Hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ **193** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 194: metyl (2-(5-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)phenyl)-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)etyl)carbamat



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,30 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 4 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 6,97 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 559,3, thời gian lưu = 0,89 phút.

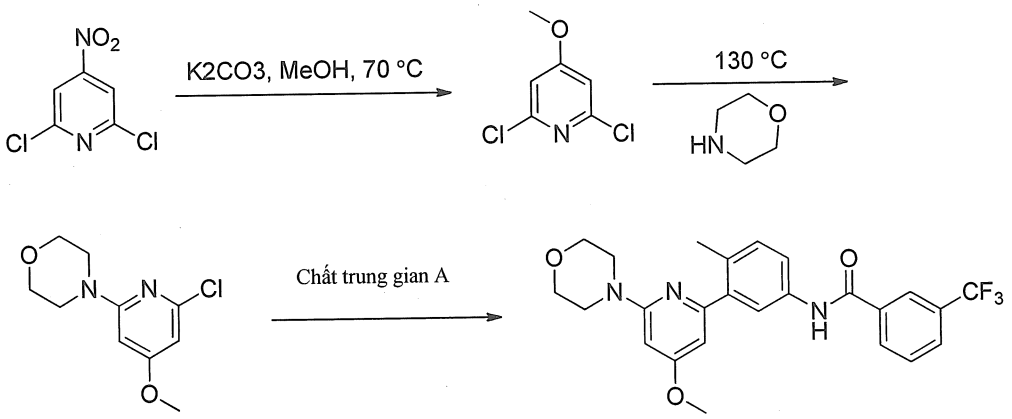
Tổng hợp 5-bromo-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on



5-bromo-3-(triflometyl)pyriđin-2-ol (1,0 đương lượng), kali cacbonat (2,0 đương lượng) và DMF (0,2M) được bổ sung vào bình đáy tròn có lắp thanh khuấy và được sục nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng và iođoetan (1,2 đương lượng) được bổ sung qua xi lanh. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 35°C trong thời gian 4 giờ tại thời điểm mà phân tích LCMS biểu thị sự chuyển hoán hoàn toàn. Phản ứng được xử lý bằng cách phân chia vào nước và etyl axetat, pha nước được chiết nhiều hơn 3 lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 5-bromo-1-etyl-3-(triflometyl)pyriđin-2(1H)-on (67%). ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 1,32 - 1,50 (m, 3 H) 4,04 (q,

J=7,17 Hz, 2 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,78 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 269,1/271,1, thời gian lưu = 0,72 min

Ví dụ 196: N-(3-(4-metoxy-6-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



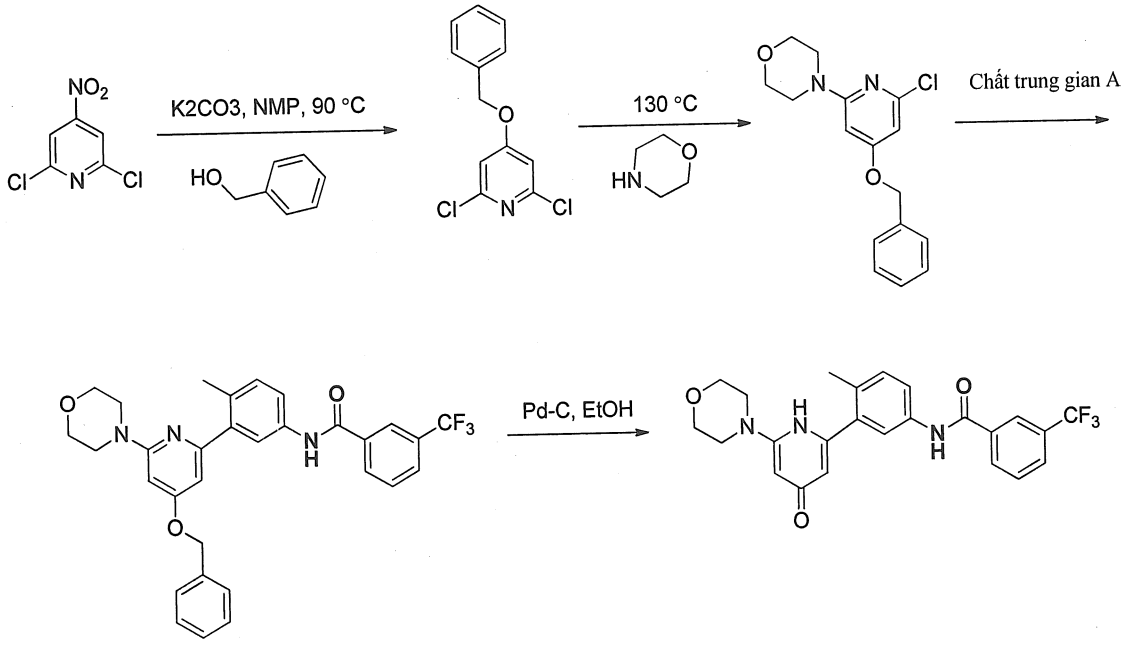
Bước 1: Hỗn hợp gồm 2,6-điclo-4-nitropyriđin (1,0 đương lượng), kali cacbonat (3 đương lượng) và metanol (20 đương lượng) được làm nóng đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 25 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và gạn ra khỏi các cặn rắn. Sau khi cô, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 2,6-điclo-4-metoxypyriđin với hiệu suất 88%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 177,9/179,9, thời gian lưu = 0,72 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 2,6-điclo-4-metoxypyriđin (1,0 đương lượng) và morpholin (20 đương lượng) được làm nóng đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được ly tâm và phần hòa tan được lấy ra khỏi các chất rắn. Nước được bổ sung vào phần hòa tan mà thu được trong sự kết tủa của sản phẩm. Hỗn hợp này được ly tâm và phần hòa tan được gạn. Các chất rắn còn sót lại được tách giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 4-(6-clo-4-

metoxypyriđin-2-yl)morpholin với hiệu suất 43%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 229,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

Bước 3: Hỗn hợp gồm 4-(6-clo-4-metoxypyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 108°C trong thời gian 13 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(4-metoxy-6-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 34%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,4, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 197: N-(4-metyl-3-(6-morpholino-4-oxo-1,4-đihyđropyriđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Hỗn hợp gồm 2,6-điclo-4-nitropyriđin (1,0 đương lượng), kali cacbonat (2 đương lượng) và rượu benzylic (2,4 đương lượng) trong NMP (4 M) được làm nóng đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 4-(benzyloxy)-2,6-điclopyriđin thô và sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 254,0/256,0, thời gian lưu = 1,05 phút.

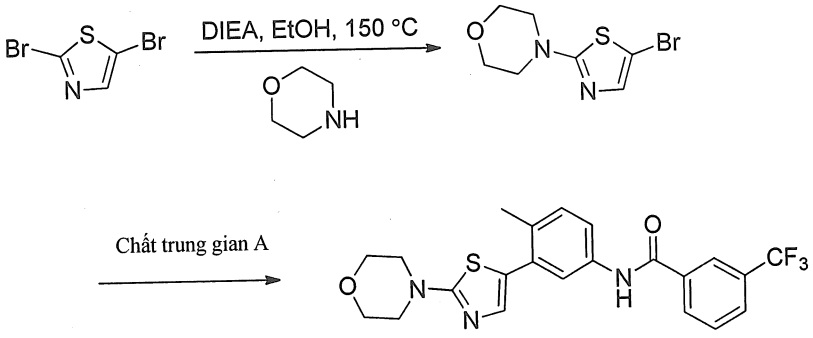
Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(benzyloxy)-2,6-điclopyriđin (1,0 đương lượng) và morpholin (1,2 đương lượng) trong NMP (2 M) được làm nóng đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra 4-(4-(benzyloxy)-6-clopyriđin-2-yl)morpholin thô và sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 305,0, thời gian lưu = 1,10 phút.

Bước 3: Hỗn hợp gồm 4-(4-(benzyloxy)-6-clopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 108°C trong thời gian 13 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra N-(3-(4-(benzyloxy)-6-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit thô và sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 548,2, thời gian lưu = 0,99 phút.

Bước 4: Pd-C (0,2 đương lượng) được bổ sung vào N-(3-(4-(benzyloxy)-6-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong EtOH được sục nitơ. Sau đó hỗn hợp này được tiếp xúc với khí quyển hyđro. Sau khi khuấy trong thời gian 4 giờ, khí quyển hyđro được thế bằng nitơ và hỗn hợp

này được lọc qua xelit. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(6-morpholino-4-oxo-1,4-đihyđropyriđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA trong 10% hiệu suất over bốn các bước. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,26 (s, 3 H) 3,69 (br. s., 4 H) 6,20 - 6,50 (m, 1 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,61 - 7,85 (m, 3 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,37 (m, 2 H) 10,50 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,1, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 198: N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

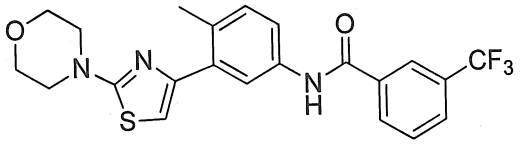


Bước 1: Dung dịch chứa 2,5-đibromothiazol (1,0 đương lượng), morpholin (1,5 đương lượng) và trietylamin (4 đương lượng) được làm nóng đến nhiệt độ 150°C trong thời gian 2 giờ trong lò vi sóng. Sau khi cô, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung dịch này được cô và làm khô trong chân không để tạo ra N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit thô và sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(5-bromthiazol-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương

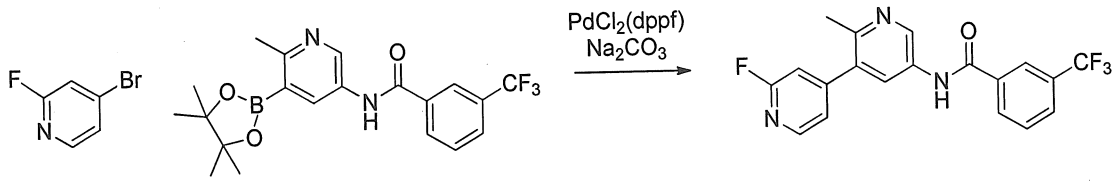
lượng) trong DME (0,1 M) được làm nóng đến nhiệt độ 108°C trong thời gian 13 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 15%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,36 (s, 3 H) 3,40 - 3,43 (m, 4 H) 3,70 - 3,74 (m, 4 H) 7,22 - 7,33 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,19 - 8,33 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 199: N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



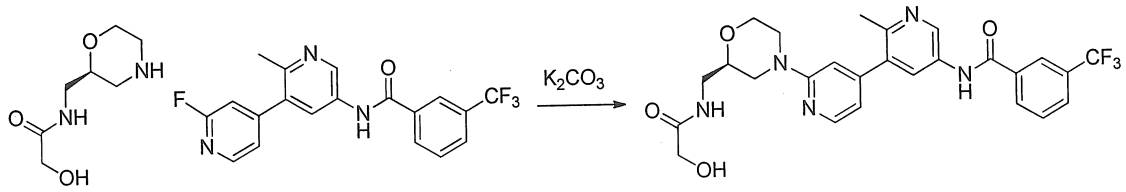
Bắt đầu với 2,4-đibromothiazol, sản phẩm được tổng hợp bằng cách áp dụng quy trình như với N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 6,94 (s, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,68 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 2 H) 8,19 - 8,34 (m, 2 H) 10,43 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

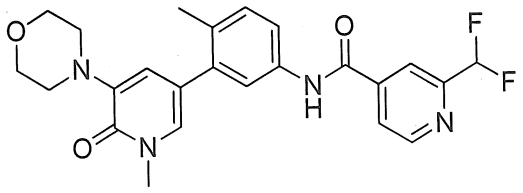


Tổng hợp N-(2'-flo-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-2-flopyriđin (1,0 đương lượng) và N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,08 M) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng chất rắn và sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS (*m/z*) (M+H) = 376,0, thời gian lưu = 0,71 phút.

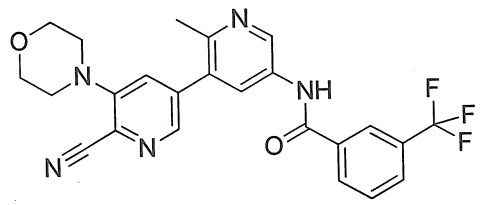


Ví dụ 215: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,17 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,67 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,1, thời gian lưu = 0,75 phút.

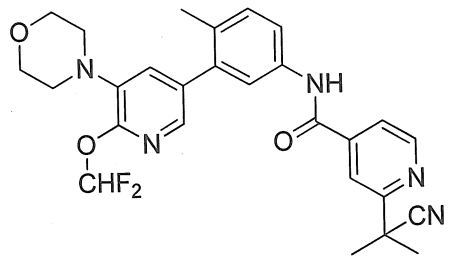
Ví dụ 222: Tổng hợp N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5'-amino-2'-metyl-5-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-6-carbonitril (1,0 đương lượng) và N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,2 đương lượng) trong DME (0,1 M) và natri cacbonat 2M (3 đương lượng) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 10 phút trong lò vi sóng. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 23% hiệu suất, ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 4 H) 3,87 - 3,98 (m, 4 H) 7,75 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 7,80 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,38 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,20 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

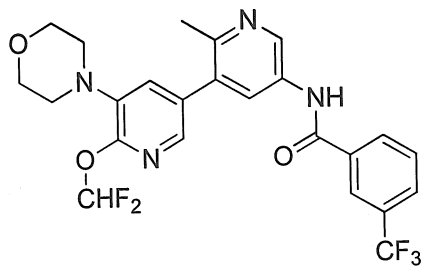
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 222 bằng cách sử dụng các bromua tương ứng và các este boronic.

Ví dụ 223: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(điflometoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



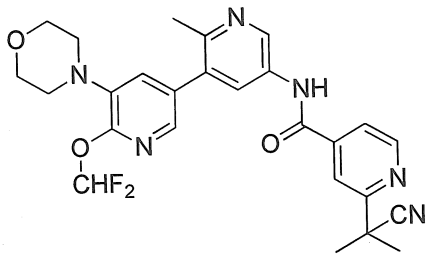
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,12 - 2,27 (m, 3 H) 2,99 - 3,15 (m, 3 H) 3,63 - 3,84 (m, 3 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m,1 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,69 - 8,87 (m, 1 H) 10,47 - 10,60 (m, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 508,3, thời gian lưu = 1,08 phút.

Ví dụ 224: N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



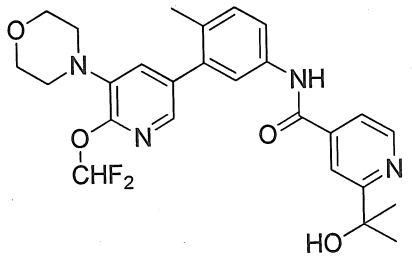
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,97 - 3,11 (m, 4 H) 3,69 - 3,72 (m, 4 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 2 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 7,89 -7,99 (m, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 2 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 10,73 - 10,86 (m, 1 H)LCMS (*m/z*) (M+H) = 509,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 225: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



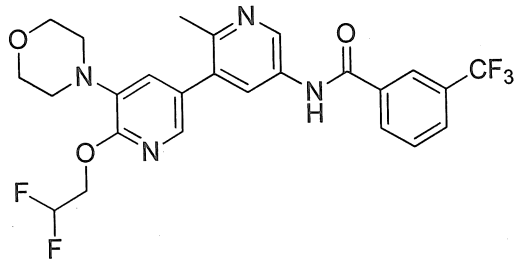
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,74 (s, 6 H) 2,12 - 2,27 (m, 3 H) 2,99 - 3,15 (m, 3 H) 3,63 - 3,84 (m, 3 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m,1 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,69 - 8,87 (m, 1 H) 10,47 - 10,60 (m, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 508,3, thời gian lưu = 1,04 phút.

Ví dụ 226: N-(3-(6-(điflometoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 499,2, thời gian lưu = 0,79 phút.

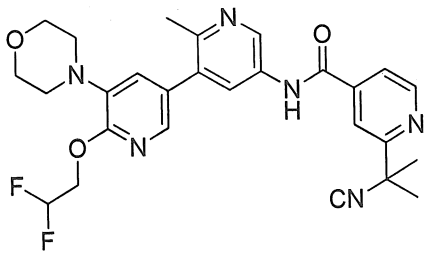
Ví dụ 227: N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,05 - 3,20 (m, 4 H) 3,76 - 3,96 (m, 4 H) 4,67 (td, *J*=14,18, 3,72 Hz, 2 H) 6,02 - 6,59 (m, 1 H) 7,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 8,23 - 8,38 (m, 2 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).

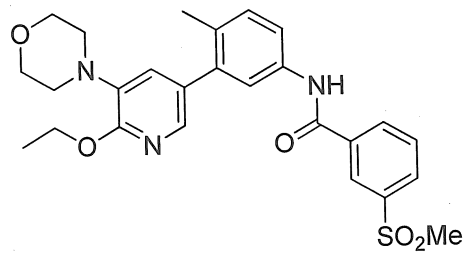
LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,1, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 228: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 2,98 - 3,24 (m, 4 H) 3,71 - 4,16 (m, 4 H) 4,67 (td, *J*=14,18, 3,72 Hz, 2 H) 6,03 - 6,57 (m, 1 H) 7,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,80 - 7,92 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

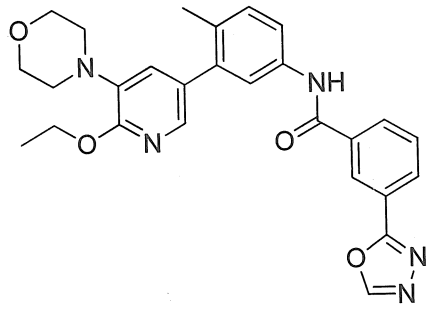
Ví dụ 229: Tổng hợp N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



HOAT (1,3 đương lượng), *i*-Pr_2NEt (3 đương lượng), và EDC (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng) và axit 3-(metylsulfonyl)benzoic (1,1 đương lượng) trong DMA (0,1 M) ở nhiệt độ 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được tôi bằng lượng nhỏ nước, pha loãng bằng DMSO, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 63%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (br. s., 4 H) 3,27 (s, 3 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 4,38 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,81 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496,1, thời gian lưu = 0,88 phút.

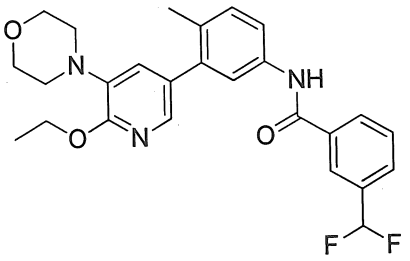
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 229 bằng cách sử dụng các amin và axit tương ứng:

Ví dụ 230: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



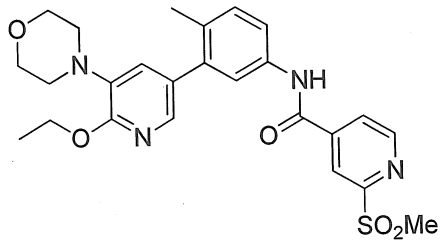
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 4 H) 3,63 - 3,80 (m, 4 H) 4,38 (q, *J*=6,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 3 H) 8,21 (t, *J*=7,43 Hz, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,1, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 231: 3-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)benzamit



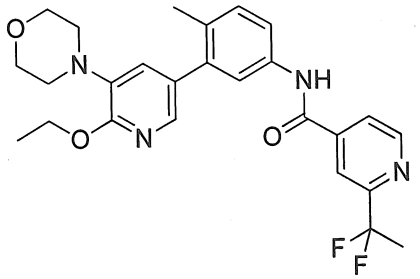
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (br. s., 4 H) 3,69 - 3,79 (m, 4 H) 4,38 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,97 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,60 - 7,73 (m, 4 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 2 H) 10,36 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, thời gian lưu = 1,02 phút.

Ví dụ 232: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



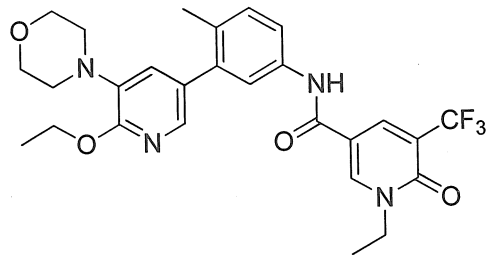
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,05 (br. s., 4 H) 3,33 (s, 3 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 4,38 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,98 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 233: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



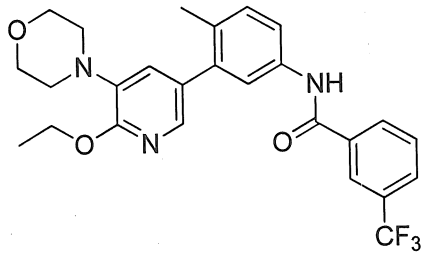
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,05 (br. s., 4 H) 3,64 - 3,80 (m, 4 H) 4,38 (q, *J*=6,91 Hz, 2 H) 7,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,1, thời gian lưu = 1,00 phút.

Ví dụ 234: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



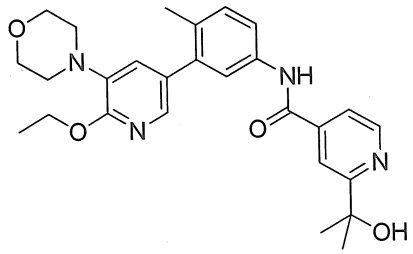
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,35 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,04 (br. s., 4 H) 3,72 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 4,06 (q, *J*=6,91 Hz, 2 H) 4,38 (q, *J*=6,91 Hz, 2 H) 7,11 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,1, thời gian lưu = 0,99 phút.

Ví dụ 235: 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



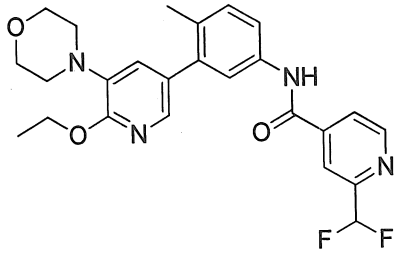
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,07 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 4,39 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=15,85, 8,02 Hz, 2 H) 7,58 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 8,05 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,1, thời gian lưu = 1,13 phút.

Ví dụ 236: 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-4-metylbenzamit



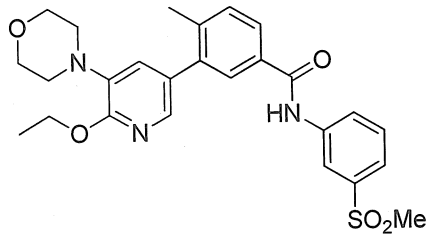
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,41 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,69 - 3,77 (m, 4 H) 4,39 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,44 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 10,11 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,2, thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 237: 2-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



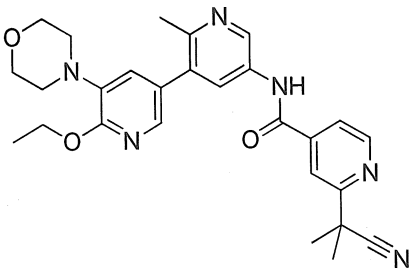
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (br. s., 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 4,38 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,88 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 8,04 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,1, thời gian lưu = 0,95 phút.

Ví dụ 238: 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)benzamit



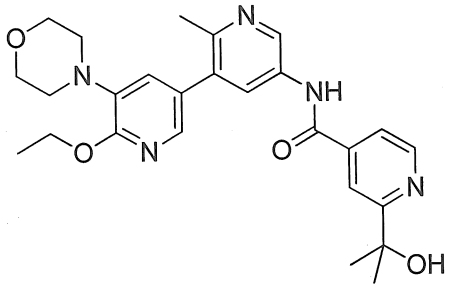
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,19 (s, 3 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 4,39 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,19 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 2 H) 8,12 (dt, *J*=5,97, 2,69 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496,1, thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 239: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



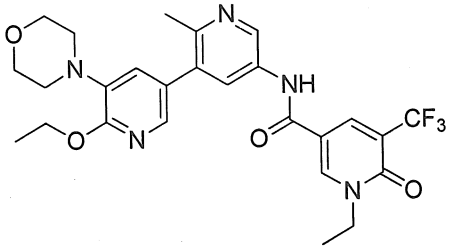
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,49 (s, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 4 H) 3,66 - 3,78 (m, 4 H) 4,39 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 240: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



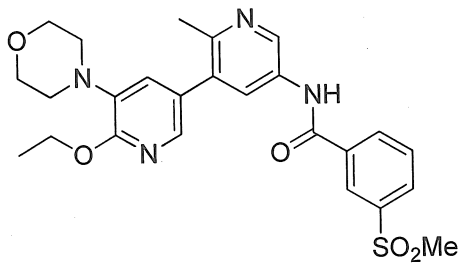
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,48 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,07 (br. s., 4 H) 3,63 - 3,82 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,26 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,72 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 478,1, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 241: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



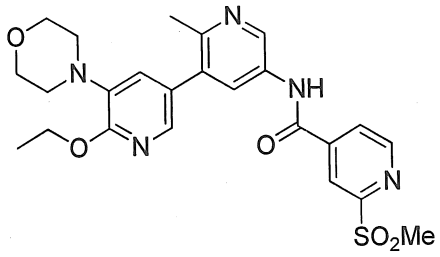
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,65 - 3,80 (m, 4 H) 4,08 (q, *J*=7,17 Hz, 2 H) 4,39 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,78 - 8,91 (m, 2 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 532,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 242: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



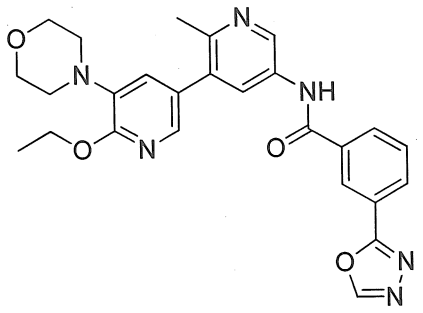
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,07 (br. s., 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,63 - 3,81 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,25 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,86 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,31 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 243: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



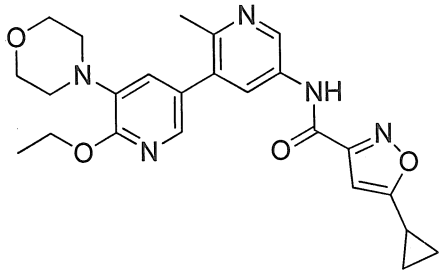
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,48 (br. s., 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 3,68 - 3,78 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 - 8,26 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,03 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 11,12 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 244: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



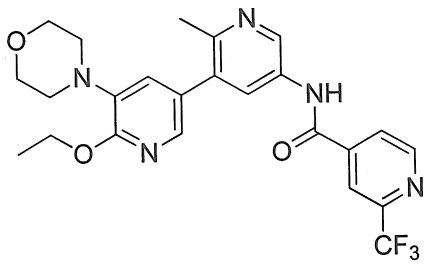
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,07 (br. s., 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=6,91 Hz, 2 H) 7,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 8,21 - 8,30 (m, 3 H) 8,65 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 245: 5-xyclopropyl-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isoxazol-3-carboxamit



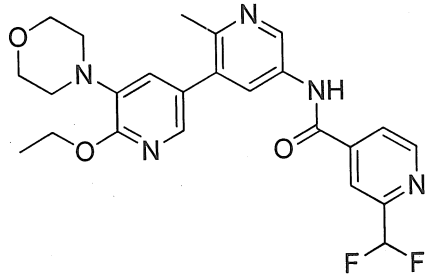
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,91 (dd, *J*=4,89, 2,15 Hz, 2 H) 1,07 (dd, *J*=8,41, 2,54 Hz, 2 H) 1,30 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,12 - 2,22 (m, 1 H) 2,41 (br. s., 3 H) 3,01 (br. s., 4 H) 3,63 - 3,74 (m, 4 H) 4,34 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,16 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,87 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 450,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 246: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



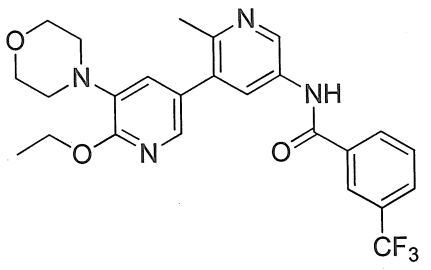
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,46 (br. s., 3 H) 3,01 - 3,13 (m, 4 H) 3,51 - 3,83 (m, 4 H) 4,39 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,21 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 247: 2-(điflometyl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



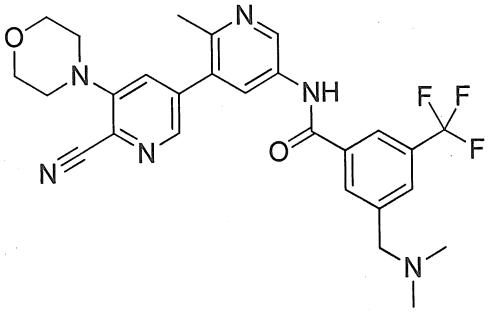
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,62 - 3,80 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,90 - 7,28 (m, 2 H) 7,81 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,14 - 8,27 (m, 2 H) 8,93 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,95 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,99 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 248: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



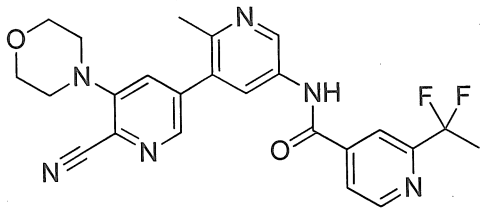
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 2,50 (br. s., 3 H) 3,07 (br. s., 4 H) 3,62 - 3,81 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 249:N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit



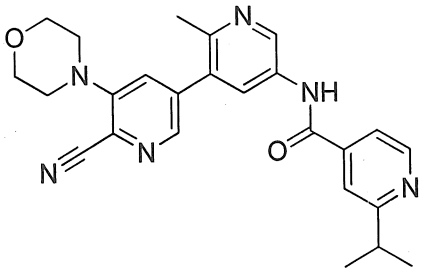
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,35 - 3,40 (m, 4 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 4,54 (s, 2 H) 7,73 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,02 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 250: N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



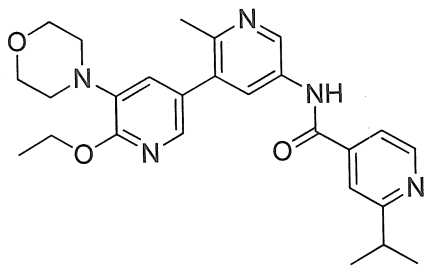
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,09 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,28 - 3,41 (m, 4 H) 3,89 - 4,01 (m, 4 H) 7,33 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 - 8,36 (m, 2 H) 8,69 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 251:N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



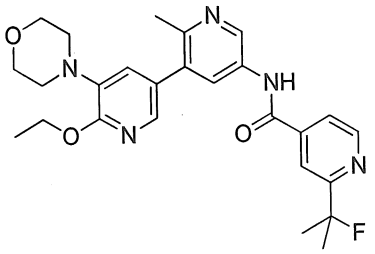
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 4 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 7,74 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,97 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,2, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 252: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 1,36 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,07 (br. s., 4 H) 3,16 (dt, *J*=13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 4 H) 4,40 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=5,28, 1,37 Hz, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 8,29 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,1, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 253: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit

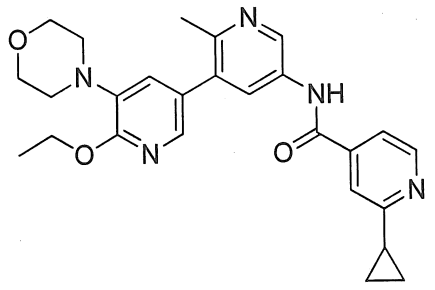


Bước 1: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,02 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-bromo-2-etoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,7 đương lượng) trong DME (0,3M) và natri cacbonat (dung dịch nước 2M, 3,0 đương lượng) và dung dịch này được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được rót vào nước đá và chiết bằng etyl axetat (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Hỗn hợp này được hấp phụ vào xelit và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 70% etyl axetat trong heptan). Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 6'-etoxy-2-metyl-5'-

morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng chất rắn màu vàng nhạt với 78% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,47 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,64 (br. s., 2 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 4,48 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 315,1, thời gian lưu = 0,50 phút.

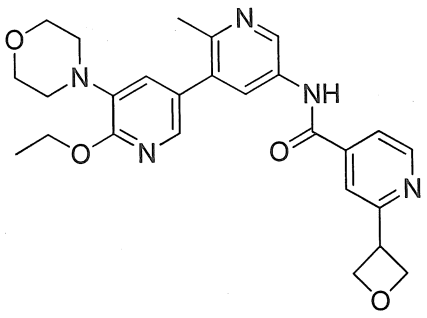
Bước 2: 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxit (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinic (1,3 đương lượng), 6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin (1,0 đương lượng) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,5 đương lượng) trong DCM (0,12 M) và hỗn hợp này được khuấy trong ngày cuối tuần ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, lớp hữu cơ được cô đến khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 8% metanol trong etyl axetat) để tạo ra N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit. ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,71 - 1,77 (m, 6 H) 2,51 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,85 - 3,96 (m, 4 H) 4,49 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,05 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 254: 2-xyclopropyl-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



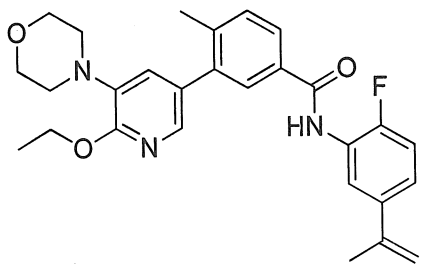
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 2 H) 1,23 (dt, *J*=7,92, 3,08 Hz, 2 H) 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,23 - 2,34 (m, 1 H) 2,70 (s, 3 H) 3,07 - 3,19 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 4,50 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,1, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 255: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit



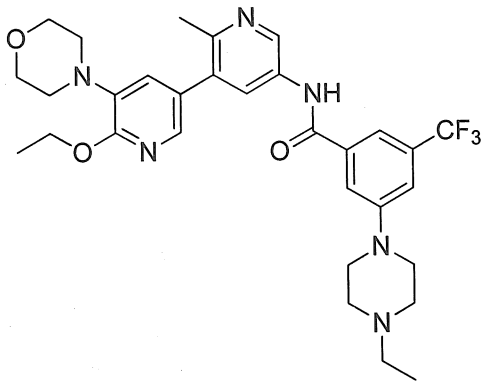
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,89 (m, 4 H) 4,50 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,53 - 4,62 (m, 1 H) 4,97 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 5,11 (dd, *J*=8,61, 5,87 Hz, 2 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 7,82 - 7,89 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,3, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 256: 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(2-flo-5-(prop-1-en-2-yl)phenyl)-4-metylbenzamit



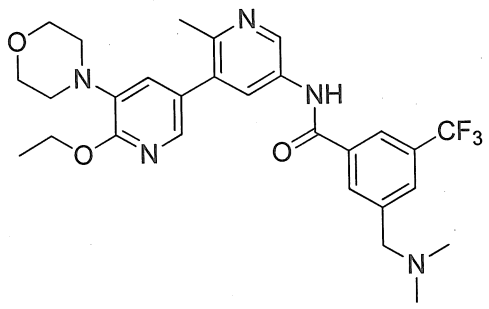
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,13 - 3,19 (m, 4 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 4,47 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 5,08 - 5,12 (m, 1 H) 5,34 - 5,39 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,3, thời gian lưu = 1,12 phút.

Ví dụ 257: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(4-etylpiperazin-1-yl)-5-(triflometyl)benzamit



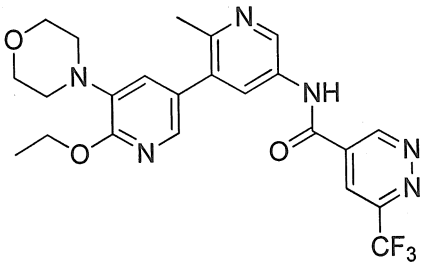
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (dt, *J*=16,04, 7,24 Hz, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,72 (br. s., 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 4,10 (br. s., 1 H) 4,50 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 599,4, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 258: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit



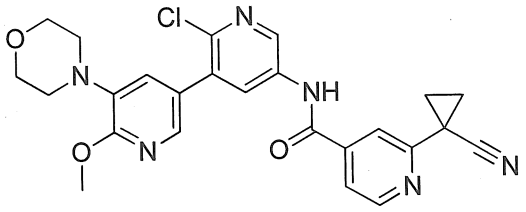
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,46 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 2,93 (s, 6 H) 3,11 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,47 - 4,56 (m, 4 H) 7,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 9,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 259: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



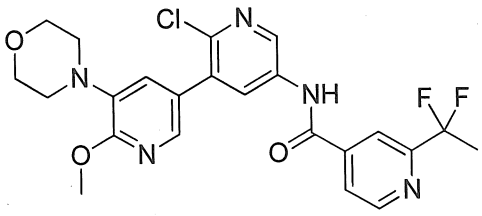
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 4 H) 3,80 - 3,95 (m, 4 H) 4,50 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,29 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 260: N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1-xyanoxyclopropyl)isonicotinamit



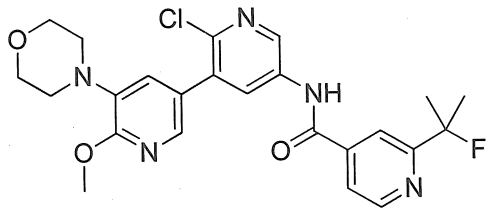
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,78 - 1,93 (m, 4 H) 3,13 - 3,25 (m, 4 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 261: N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



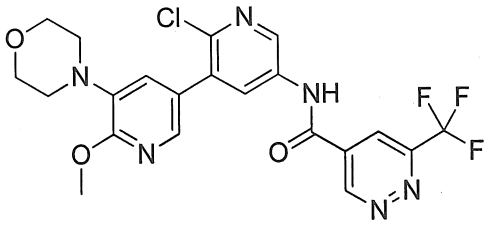
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 3,11 - 3,25 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 490,1, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 262: N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



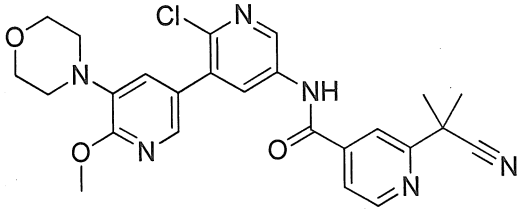
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,68 - 1,83 (m, 6 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,1, thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 263: N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



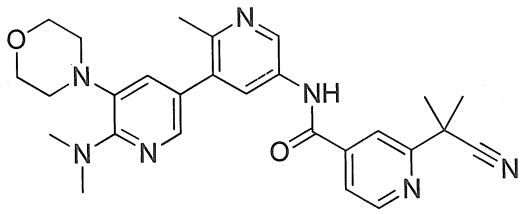
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,11 - 3,20 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,1, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 264: N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



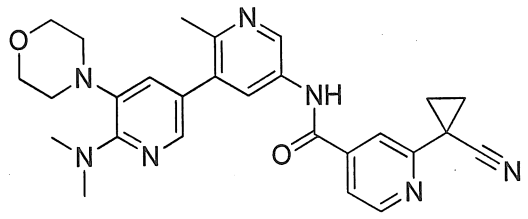
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,77 - 8,84 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 265:2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,83 (s, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

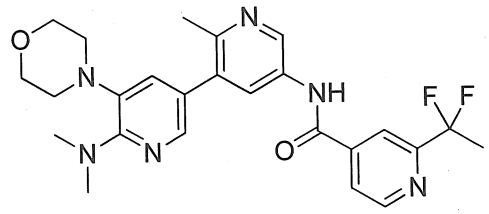
Ví dụ 266: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,77 - 1,92 (m, 4 H) 2,65 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,86 - 3,96 (m, 4 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,69 (d,

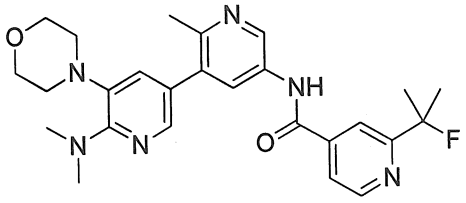
J=4,70 Hz, 1 H) 9,15 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 267:2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



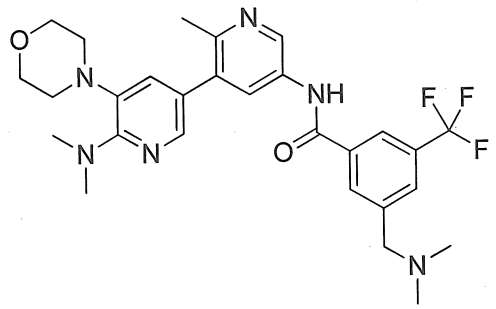
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,34 (s, 6 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 268: N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



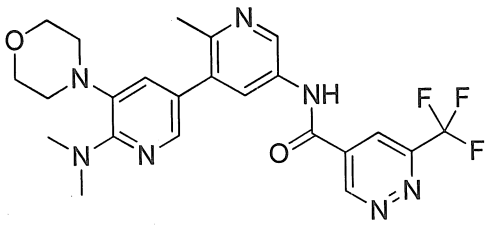
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,69 - 1,83 (m, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,03 - 3,13 (m, 4 H) 3,32 (s, 6 H) 3,88 - 3,98 (m, 4 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,14 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,3, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 269: N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit



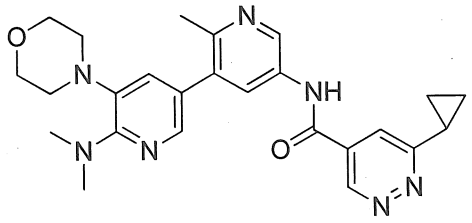
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,94 (s, 6 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 3,31 (s, 6 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 4,54 (s, 2 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=9,39 Hz, 2 H) 9,14 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,49 phút.

Ví dụ 270: N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



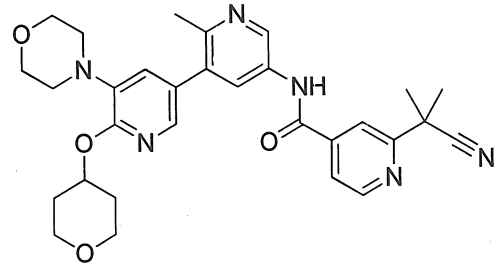
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 3,05 - 3,13 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,88 - 3,97 (m, 4 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 271: 6-xyclopropyl-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



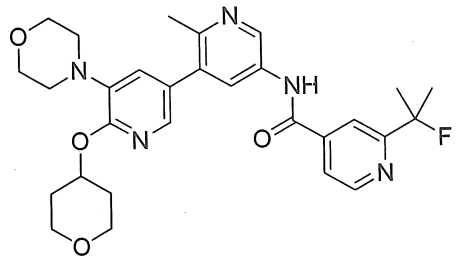
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,18 - 1,37 (m, 4 H) 2,36 - 2,46 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,03 - 3,13 (m, 4 H) 3,33 (br. s., 6 H) 3,85 - 3,98 (m, 4 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,47 phút.

Ví dụ 272: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



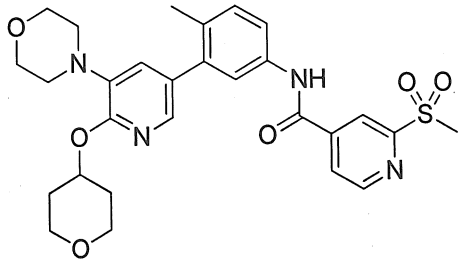
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 8 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,69 (ddd, *J*=11,54, 8,22, 3,33 Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 5,46 (tt, *J*=7,92, 3,81 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 273: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



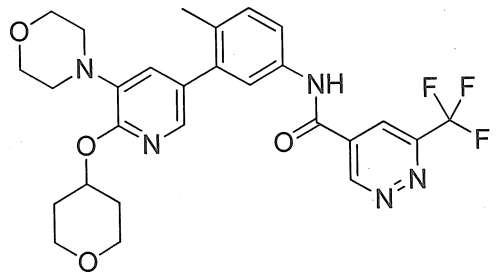
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,67 - 1,80 (m, 6 H) 1,86 (dtd, *J*=12,72, 8,31, 8,31, 3,91 Hz, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,69 (ddd, *J*=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,46 (dt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 536,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 274: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



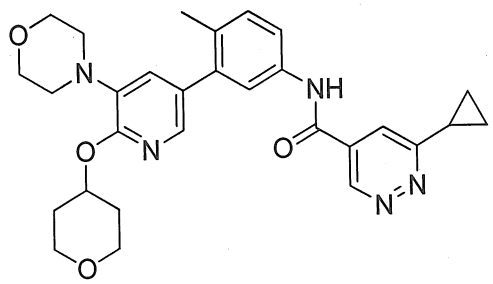
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,77 - 1,94 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,69 (ddd, *J*=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 3,94 - 4,07 (m, 2 H) 5,41 (tt, *J*=7,97, 3,96 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,17 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 553,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 275: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 (dtd, *J*=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 2,07 - 2,22 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,14 - 3,25 (m, 4 H) 3,68 (ddd, *J*=11,44, 8,31, 3,33 Hz, 2 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 3,95 - 4,06 (m, 2 H) 5,41 (dt, *J*=7,92, 4,06 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,59 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,3, thời gian lưu = 0,93 phút.

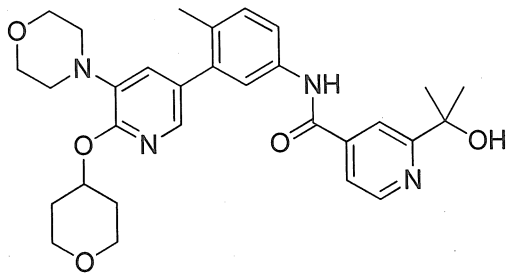
Ví dụ 276: 6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,18 - 1,39 (m, 4 H) 1,85 (dtd, *J*=12,81, 8,46, 8,46, 3,91 Hz, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,35 - 2,50 (m, 1 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,68 (ddd, *J*=11,44, 8,31, 3,33 Hz, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 3,93 - 4,04 (m, 2 H) 5,40 (tt, *J*=7,92, 3,81 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H)

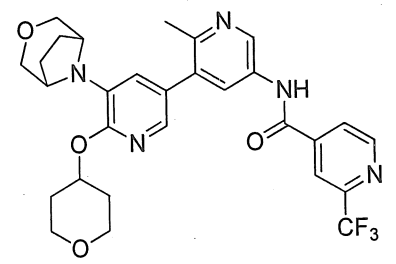
7,57 - 7,69 (m, 2 H) 7,74 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,44 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 277: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,69 (s, 6 H) 1,85 (dtd, *J*=12,77, 8,39, 8,39, 3,72 Hz, 2 H) 2,07 - 2,21 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,69 (ddd, *J*=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,41 (tt, *J*=7,92, 3,81 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,10 (dd, *J*=5,48, 1,56 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 533,3, thời gian lưu = 0,73 phút.

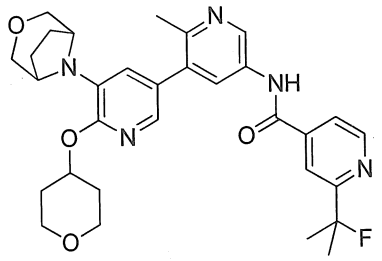
Ví dụ 278: N-(5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-metyl-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 4 H) 3,89 - 4,01 (m, 4 H) 4,21 (br. s., 2 H)

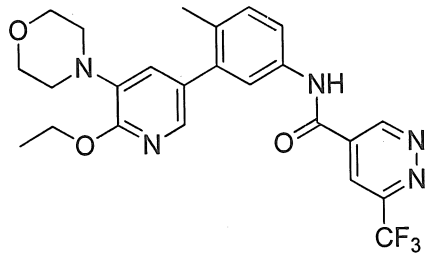
5,43 (dt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 570,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 279: N-(5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-metyl-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,84 (dtd, *J*=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,60 - 3,74 (m, 4 H) 3,88 - 4,03 (m, 4 H) 4,22 (br. s., 2 H) 5,43 (dt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 562,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

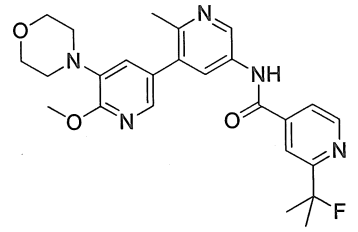
Ví dụ 280: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,46 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,91 (m, 4 H) 4,47 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,33

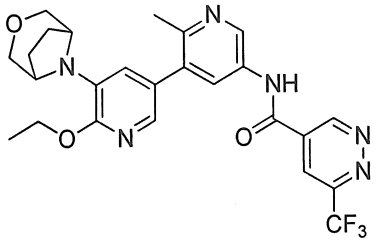
(d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,75 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,87 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,1, thời gian lưu = 0,94 phút.

Ví dụ 281: N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



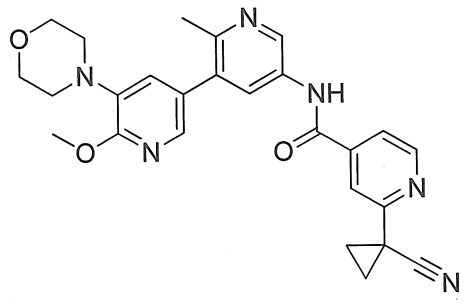
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,09 - 3,19 (m, 4 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,3, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 282: N-(5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6'-etoxy-2-metyl-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



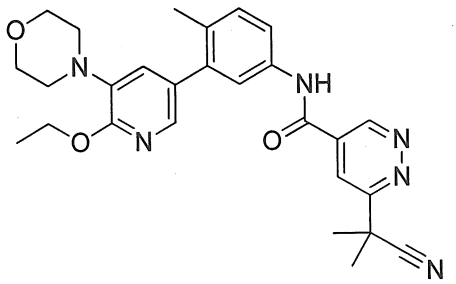
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,96 - 2,13 (m, 4 H) 2,69 (s, 3 H) 3,61 (d, *J*=10,17 Hz, 2 H) 3,91 (d, *J*=10,56 Hz, 2 H) 4,22 (br. s., 2 H) 4,48 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 283: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



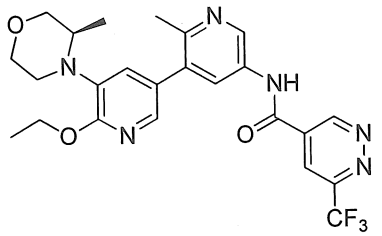
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,85 (dt, *J*=12,52, 2,93 Hz, 4 H) 2,69 (s, 3 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,3, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 284: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



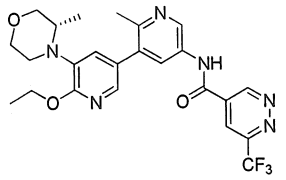
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 1,49 (t, *J*=6,94 Hz, 3 H) 1,94 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,18 - 3,25 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 4,51 (d, *J*=7,25 Hz, 2 H) 7,33 (s, 2 H) 7,67 (s, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 9,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 285: (R)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



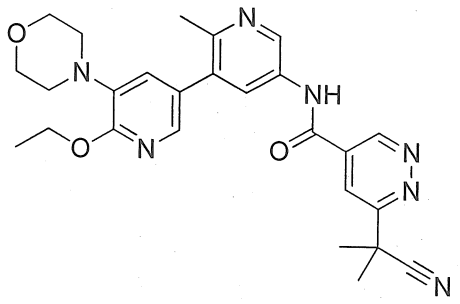
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (d, *J*=6,31 Hz, 3 H) 1,42 - 1,51 (m, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 3,37 - 3,63 (m, 2 H) 3,78 - 3,96 (m, 4 H) 4,40 - 4,61 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 8,36 - 8,43 (m, 1 H) 8,63 - 8,68 (m, 1 H) 9,23 - 9,29 (m, 1 H) 9,91 - 9,98 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 286: (S)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



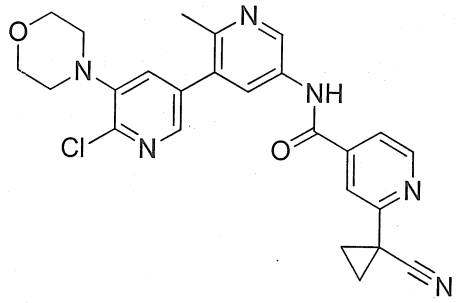
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 0,98 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 2,88 (ddd, *J*=11,93, 6,06, 3,13 Hz, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 1 H) 3,54 (dd, *J*=11,15, 5,28 Hz, 1 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 4,41 - 4,60 (m, 2 H) 7,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 287: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



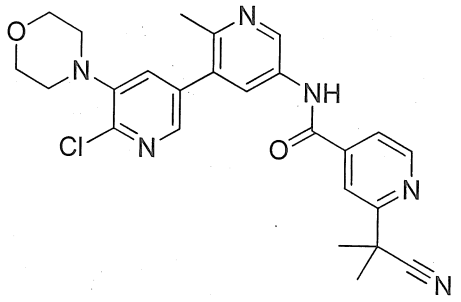
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,92 (s, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 - 3,90 (m, 4 H) 4,50 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,43 (dd, *J*=9,19, 2,15 Hz, 2 H) 9,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 288: N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1-xyanoxyclopropyl)isonicotinamit



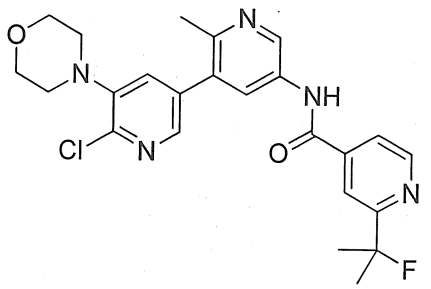
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,78 - 1,91 (m, 4 H) 2,63 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,85 - 3,94 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 289: N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



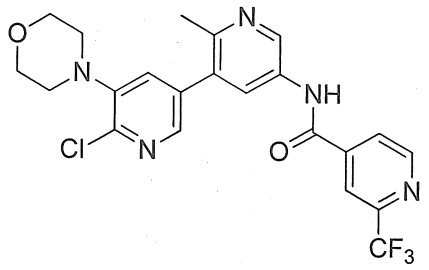
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 477,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 290: N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



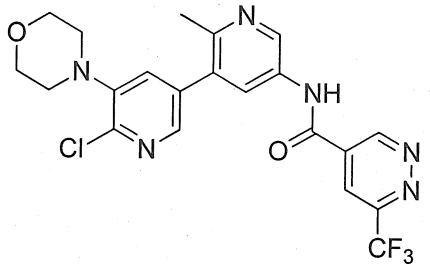
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 7,67 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 291: N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



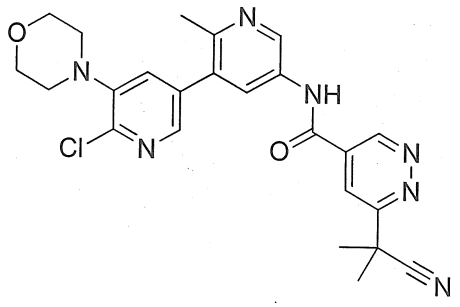
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 478,1, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 292: N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



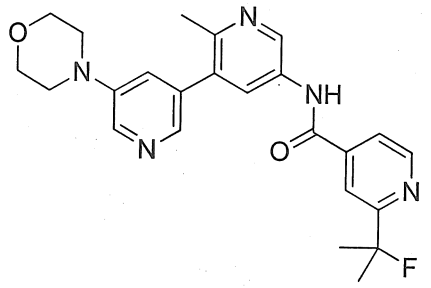
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 293: N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(2-xyanopropan-2-yl)pyriđazin-4-carboxamit



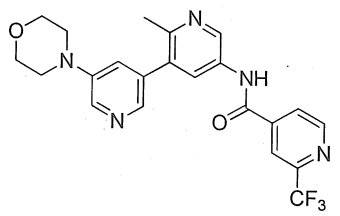
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,93 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 478,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 294: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



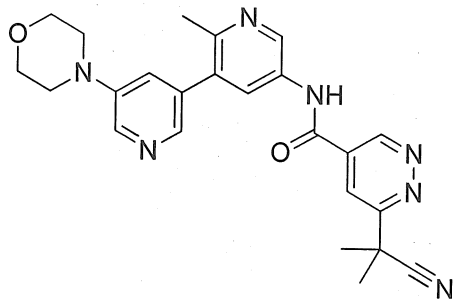
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,44 - 3,50 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,82 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,28 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 8,48 (t, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,07 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 436,4, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 295: N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



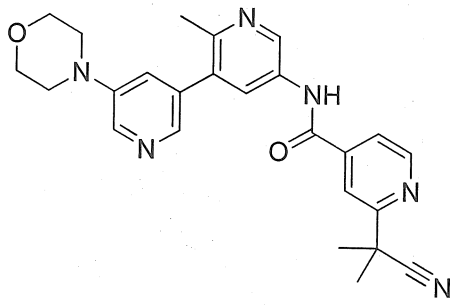
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,42 - 3,47 (m, 4 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 8,01 (s, 1 H) 8,16 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,92 - 9,00 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,3, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 296: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



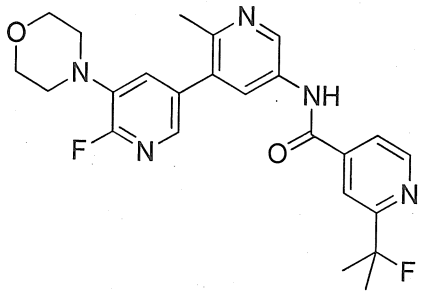
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,92 (s, 6 H) 2,55 (s, 3 H) 3,42 - 3,48 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 8,02 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,40 (t, *J*=1,96 Hz, 2 H) 8,46 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,1, thời gian lưu = 0,45 phút.

Ví dụ 297: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



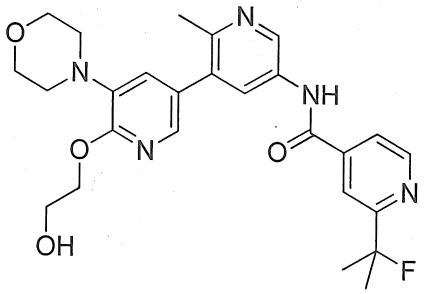
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,57 (s, 3 H) 3,42 - 3,51 (m, 4 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 7,85 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,26 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,4, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 298: N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



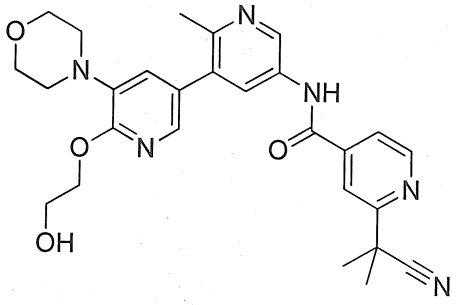
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 7,57 (dd, *J*=9,78, 1,96 Hz, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 454,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 299: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



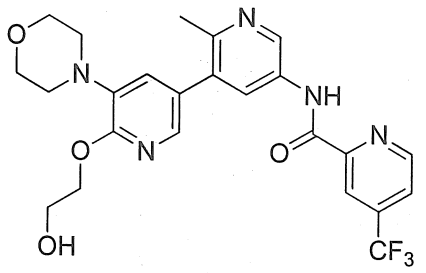
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,67 - 2,73 (m, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 3,99 (m, 2 H) 4,50 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 300: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



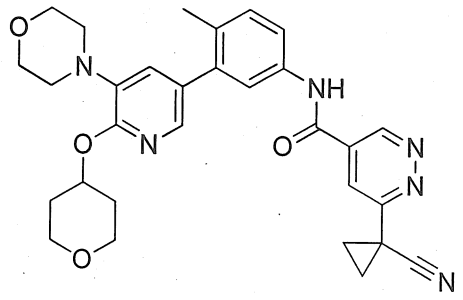
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,76 - 1,86 (m, 6 H) 2,66 - 2,71 (m, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,83 - 3,89 (m, 4 H) 3,91 - 3,97 (m, 2 H) 4,51 - 4,56 (m, 2 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 2 H) 8,11 - 8,15 (m, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,4, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 301: N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



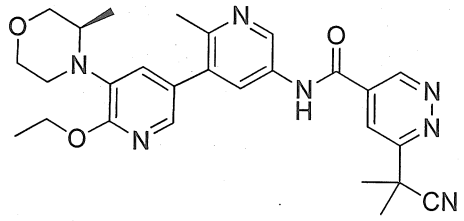
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,67 - 2,72 (m, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,84 - 3,90 (m, 4 H) 3,92 - 3,98 (m, 2 H) 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 7,34 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,67 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 504,3, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 302: 6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



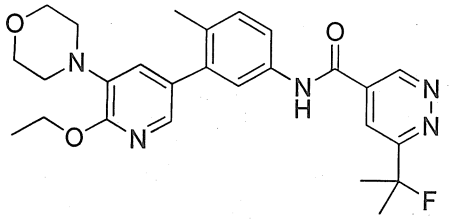
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,90 - 1,95 (m, 2 H) 2,01 (d, *J*=3,13 Hz, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,54 (ddd, *J*=11,35, 8,41, 2,93 Hz, 2 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 5,31 (dt, *J*=7,92, 4,06 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,53 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 541,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 303: (R)-6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



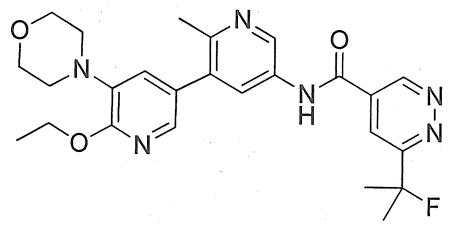
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (d, *J*=6,31 Hz, 3 H) 1,48 (t, *J*=6,94 Hz, 3 H) 1,95 (s, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 2,86 - 2,95 (m, 1 H) 3,42 - 3,44 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,91 (br. s., 4 H) 4,42 - 4,61 (m, 2 H) 7,45 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=7,09, 2,36 Hz, 2 H) 9,34 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 9,70 (d, J=1,89 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 304: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(2-flopropan-2-yl)pyriđazin-4-carboxamit



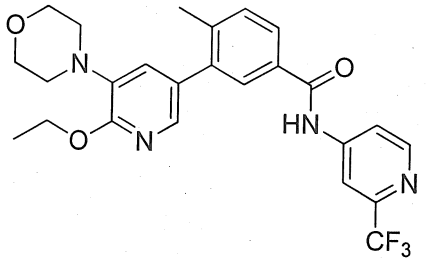
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,78 - 1,91 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,11 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 4,47 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,28 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 9,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 305: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(2-flopropan-2-yl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,79 - 1,93 (m, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 4 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 4,50 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 481,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

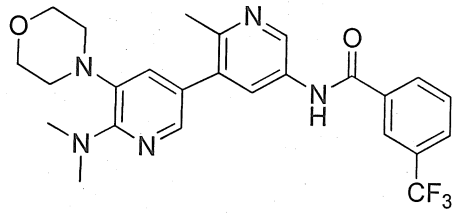
Ví dụ 306: Tổng hợp3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzamit



1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylbenzoic (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa 4-amino-2-(triflometyl)pyriđin (1,3 đương lượng) và Et_3N (3 đương lượng) trong DCM (0,1M) và hỗn hợp phản ứng này được để tăng nhiệt độ đến 25°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, được đưa vào DMSO, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzamit được phân ly ở dạng muối TFA với hiệu suất 52%. ^{1}H NMR (400MHz,

<dmso>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,27 - 2,35 (m, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,72 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,39 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 8,06 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, thời gian lưu = 1,09 phút.

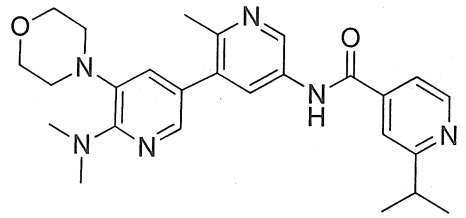
Ví dụ 307: Tổng hợp N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



5,6M dung dịch chứa đimetylamin trong etanol (5,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DMF (0,25M). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp đã được làm nguội được pha loãng bằng DMSO, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA, chất rắn màu vàng nhạt, với 28% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,65 (s, 3 H) 3,04 - 3,12 (m, 4 H) 3,30 (s, 6 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,90 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,60 phút.

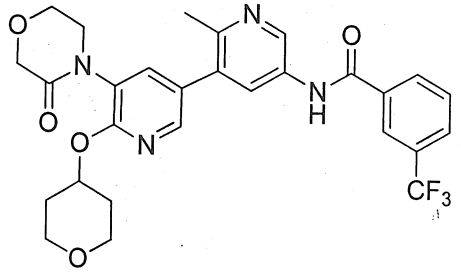
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 307 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 308: N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,86 - 3,97 (m, 4 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,97 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,2, thời gian lưu = 0,45 phút.

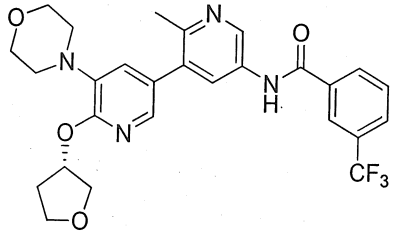
Ví dụ 309: Tổng hợp N-(2-metyl-5'-(3-oxomorpholino)-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Benzyltrietylamoni clorua (6,1 đương lượng) và kali permanganat (6,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và xử lý bằng natri bisulfit (18 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Nước bổ sung được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ

được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết,N-(2-metyl-5'-(3-oxomorpholino)-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA, chất rắn màu trắng, với 27% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 2,13 (ddd, *J*=9,59, 6,46, 3,13 Hz, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 3,69 (ddd, *J*=11,54, 7,83, 3,33 Hz, 2 H) 3,79 (t, *J*=5,09 Hz, 2 H) 3,97 (ddd, *J*=11,25, 6,95, 3,72 Hz, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 5,48 (tt, *J*=7,58, 3,77 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,92 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 - 8,33 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 310: Tổng hợp (S)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđrofuran-3-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

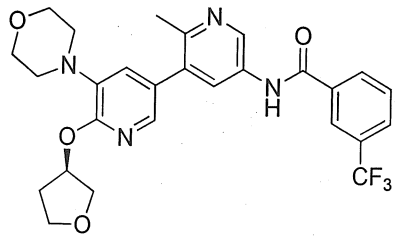


NaH (5,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-(+)-3-hyđroxytetrahyđrofuran (5 đương lượng) trong đioxan (0,1M) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, tôi bằng một vài giọt nước, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (S)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđrofuran-3-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA, chất rắn màu vàng nhạt, với

44% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,05 - 2,13 (m, 1 H) 2,22 - 2,29 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,08 (br. s., 4 H) 3,71 - 3,78 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 3 H) 3,96 (dd, *J*=10,37, 4,50 Hz, 1 H) 5,61 (dd, *J*=5,87, 4,70 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,02 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,2, thời gian lưu = 0,77 phút.

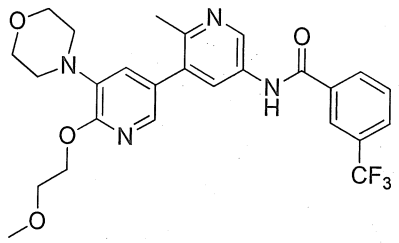
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 310 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. Các khác biệt về cách kiểm tra và/hoặc tinh chế được ghi chú nếu thích hợp.

Ví dụ 311: (R)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđrofuran-3-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



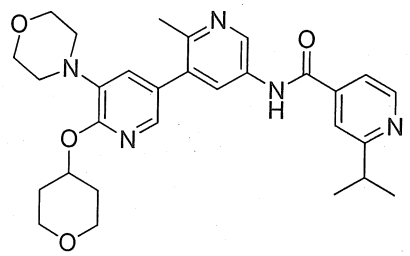
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,09 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 2,22 - 2,31 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 3,08 (br. s., 4 H) 3,67 - 3,77 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 3 H) 3,96 (dd, *J*=10,17, 4,70 Hz, 1 H) 5,55 - 5,67 (m, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,84 (s, 2 H) 8,03 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,2, thời gian lưu =0,76 phút.

Ví dụ 312: N-(6'-(2-metoxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



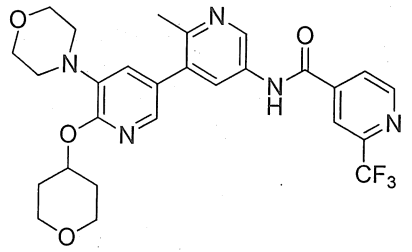
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,67 - 3,77 (m, 6 H) 4,42 - 4,49 (m, 2 H) 7,25 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu =0,72 phút.

Ví dụ 313: 2-isopropyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



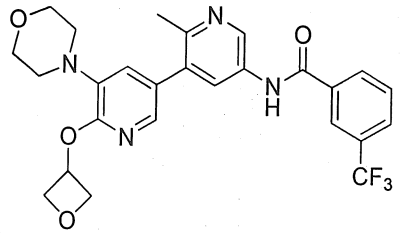
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,39 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 1,84 (dtd, *J*=12,77, 8,29, 8,29, 3,91 Hz, 2 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 3,15 - 3,19 (m, 4 H) 3,21 - 3,27 (m, 1 H) 3,67 (ddd, *J*=11,35, 8,22, 3,13 Hz, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 5,44 (tt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J*=5,28, 1,37 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,3, thời gian lưu =0,57 phút.

Ví dụ 314: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,85 (td, *J*=8,51, 4,11 Hz, 2 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 3,13 - 3,18 (m, 4 H) 3,67 (ddd, *J*=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 5,44 (tt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,3, thời gian lưu =0,69 phút.

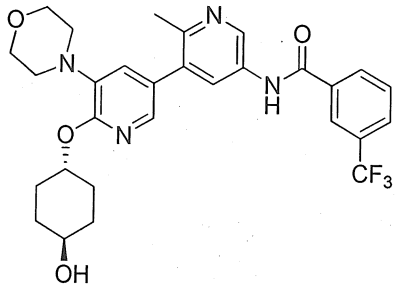
Ví dụ 315: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-(oxetan-3-yloxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

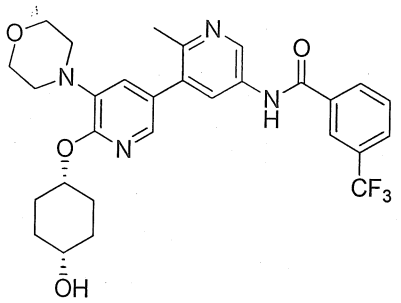


Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, và được cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% etyl axetat gradien. Các phân đoạn sản phẩm tinh khiết được cô, hòa tan lại trong axetonitril/nước, và sấy khô ở nhiệt độ thấp. Phân ly N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-(oxetan-3-yloxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu trắng với 44% hiệu suất, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,13 (br. s., 4 H) 3,70 - 3,83 (m, 4 H) 4,62 (dd, *J*=7,04, 5,48 Hz, 2 H) 4,93 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H) 5,63 (quin, *J*=5,67 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,81 (t,

J=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,1, thời gian lưu =0,72 phút.

Ví dụ 316 và Ví dụ 317: N-(6'-(((1r,4r)-4-hyđroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit và N-(6'-(((1s,4s)-4-hyđroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

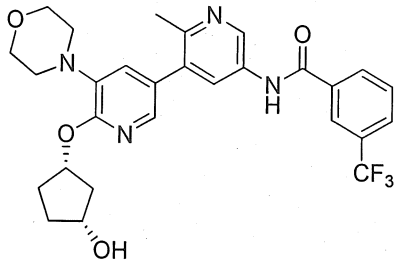


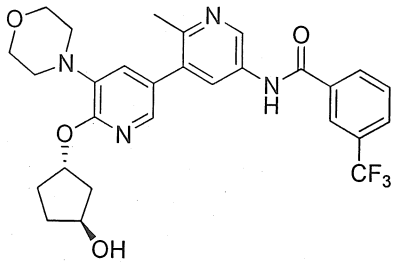


Sau bước tinh chế ban đầu theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo, bước tinh chế thứ hai của hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được thực hiện theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (SFC, metanol, cột OJ). Phân ly N-(6'-(((1r,4r)-4-hyđroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit và N-(6'-(((1s,4s)-4-hyđroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu trắng. Tính đồng nhất hóa học lập thể của hai đỉnh không được xác định. Đỉnh 1 (11% hiệu suất, thời gian lưu = 1,91 phút) ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,70 - 1,91 (m, 6 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 5 H) 5,32 (br. s., 1 H) 7,04 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,92 (br. s., 1 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 8,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, thời gian lưu =0,75. Đỉnh 2 (4% hiệu suất, thời gian lưu = 5,19 phút) ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,59 - 1,72 (m, 4 H) 2,06 (d, *J*=6,26 Hz, 2 H) 2,23 - 2,32 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,14 (br. s., 4 H) 3,80 - 3,93 (m, 5 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,68 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,77

(s, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,09 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,12 - 8,19 (m, 2 H) 8,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, thời gian lưu =0,75 phút.

Ví dụ 318 và Ví dụ 319: *rac*-N-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hyđroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit và rac-N-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hyđroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

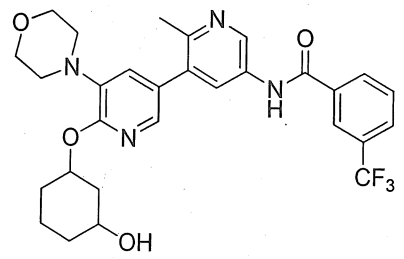




Sau bước tinh chế ban đầu theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo, bước tinh chế thứ hai của hỗn hợp đồng phân không đối quang được thực hiện theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (SFC, etanol, vột OJ). Phân ly *rac*-N-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hyđroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (Pic 1, thời gian lưu = 2,28 phút) với 6% hiệu suất và rac-N-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hyđroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (Pic 2, thời gian lưu = 5,35 phút) với 4% hiệu suất ở dạng chất rắn màu trắng. R*ac*-N-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hyđroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,90 - 2,08 (m, 4 H) 2,09 - 2,28 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,10 - 3,24 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,40 (br. s., 1 H) 5,69 (br. s., 1 H) 7,11 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 3 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=2,74 Hz, 2 H) 8,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1, thời gian lưu =0,72 phút. rac-N-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hyđroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,67 - 1,80 (m, 1 H) 1,87 -

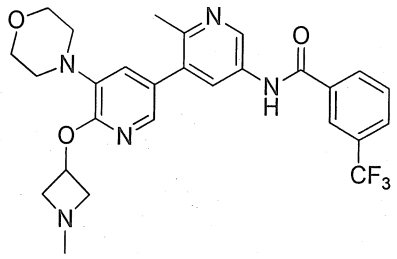
1,99 (m, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 2,19 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H) 2,31 - 2,44 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,12 (d, *J*=2,74 Hz, 4 H) 3,88 (t, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,58 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 5,68 (br. s., 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=6,26 Hz, 2 H) 8,61 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1, thời gian lưu =0,73 phút.

Ví dụ 320: N-(6'-((3-hyđroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



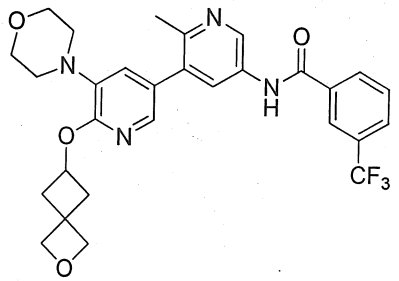
Sau bước tinh chế ban đầu theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo, bước tinh chế thứ hai hỗn hợp đồng phân không đối quang được thực hiện theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (SFC, isopropanol, OD column). Một trong số bốn các chất đồng phân lập thể có thể tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh được phân tách ở dạng tinh khiết (thời gian lưu (RT) = 10,29 phút); hình dạng tuyệt đối hoặc tương đối của hợp chất này không được xác định. Phân ly N-(6'-((3-hyđroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu trắng với 31% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,47 - 1,56 (m, 3 H) 1,69 - 1,89 (m, 3 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,24 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,07 (br. s., 2 H) 3,14 - 3,22 (m, 2 H) 3,89 (t, *J*=4,11 Hz, 5 H) 5,38 (dt, *J*=7,24, 3,81 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 3 H) 8,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,1, thời gian lưu =0,76 phút.

Ví dụ 321: N-(2-metyl-6'-((1-metylazetiđin-3-yl)oxy)-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Sau tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo, các phân đoạn sản phẩm tinh khiết được khuấy bằng natri cacbonat có nước đã bão hòa trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat; các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô. Cặn được đưa vào axetonitril/nước và sấy khô ở nhiệt độ thấp. Phân ly N-(2-metyl-6'-((1-metylazetiđin-3-yl)oxy)-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng chất rắn màu trắng với 23% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,48 (s, 3 H) 2,50 - 2,56 (m, 5 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 3,98 (dd, *J*=8,80, 7,24 Hz, 2 H) 5,34 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 8,30 (s, 2 H) 8,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,1, thời gian lưu =0,61 phút.

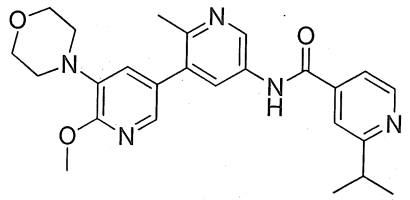
Ví dụ 322: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo trung tính điều chế (axetonitril/3,75mm dung môi rửa giải amoni axetat trong nước). Nhờ sự

đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng bazơ tự do, chất rắn màu trắng, với hiệu suất 53%, ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,88 (ddd, *J*=10,37, 7,04, 2,93 Hz, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 4 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,16 (quin, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 2 H) 7,92 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 555,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

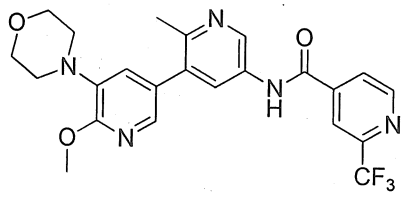
Ví dụ 323: Tổng hợp 2-isopropyl-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa NaOMe (5 đương lượng) trong đioxan (0,1M) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, tôi bằng một vài giọt nước, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 2-isopropyl-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit được phân tách ở dạng muối TFA, chất rắn màu vàng nhạt, với hiệu suất 52%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,40 (d, *J*=6,65 Hz, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,3, thời gian lưu =0,52 phút.

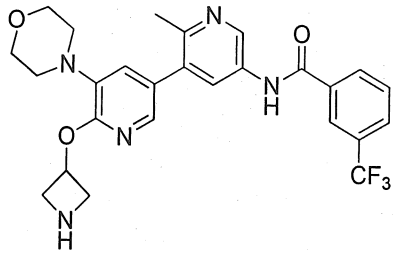
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 323 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp các khác biệt về cách kiểm tra và/hoặc tinh chế được ghi chú nếu thích hợp.

Ví dụ 324: N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,69 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu =0,66 phút.

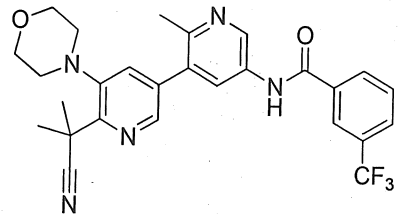
Ví dụ 325: Tổng hợp N-(6'-(azetiđin-3-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



NaH (5,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-N-Boc-3-hyđroxyazetiđin (6 đương lượng)in đioxan (0,1M) ở nhiệt độ 25°C, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit(1,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn

hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, được rót lên nước, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn thô được đưa vào DCM/TFA (5:1, 0,05M), khuấy qua đêm ở nhiệt độ 25°C, và sau đó được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(6'-(azetiđin-3-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA, chất rắn màu vàng nhạt, với hiệu suất 61%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H) 3,66 - 3,74 (m, 2 H) 3,87 (dt, *J*=5,58, 3,47 Hz, 4 H) 4,87 - 4,93 (m, 1 H) 5,27 (dd, *J*=12,52, 9,78 Hz, 1 H) 5,75 - 5,88 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,94 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 - 8,27 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,3, thời gian lưu =0,53 phút.

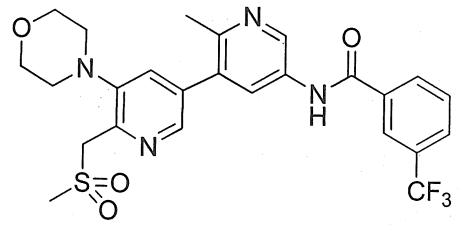
Ví dụ 326: N-(6'-(2-xyanopropan-2-yl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



KHMDS (0,5M trong toluen, 5,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa isobutyronitril (5 đương lượng) trong đioxan (0,1M) ở nhiệt độ 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. Sau đó, N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit(1,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, tôi bằng một vài giọt nước, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(6'-(2-xyanopropan-2-yl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng

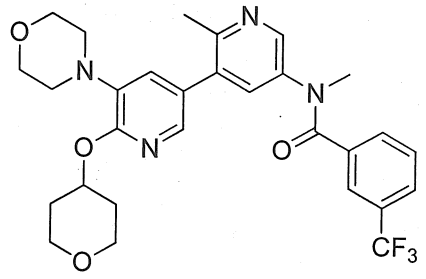
muối TFA, chất rắn màu trắng, với hiệu suất 49%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 (s, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 2,92 - 3,12 (m, 4 H) 3,92 (t, *J*=4,50 Hz, 4 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 510,1, thời gian lưu =0,82 phút.

Ví dụ 327: N-(2-metyl-6'-((metylsulfonyl)metyl)-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



NaHMDS (1M trong THF, 5,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong THF (0,26M) ở nhiệt độ 25°C, tiếp theo là metyl sulfon (5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước muối và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo trung tính điều chế (axetonitril/3,75mM dung môi rửa giải amoni axetat trong nước). Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(2-metyl-6'-((metylsulfonyl)metyl)-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng bazơ tự do với 60% hiệu suất,1H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 3,02 - 3,08 (m, 4 H) 3,24 (s, 3 H) 3,88 - 3,93 (m, 4 H) 4,84 - 4,87 (m, 2 H) 7,78 (t, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 8,90 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 535,2, thời gian lưu =0,67 phút.

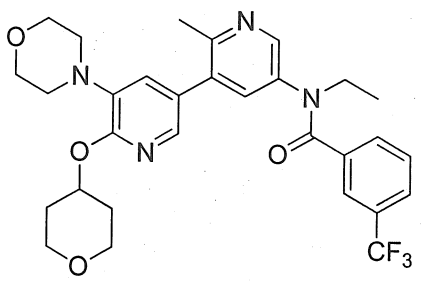
Ví dụ 328: Tổng hợpN-metyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Natri hyđrua (1,5 đương lượng) và metyl iođua (1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong THF/DMF (5:1; 0,05M) và phản ứng được tăng nhiệt độ đến 60°C và khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-metyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA trong 2% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, thời gian lưu = 0,81 phút.

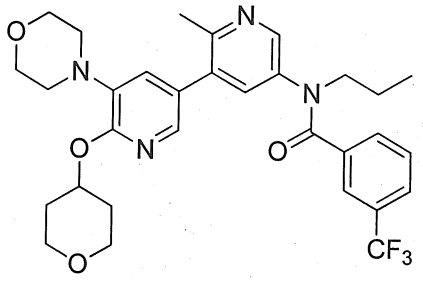
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 328 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 329: N-etyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,07 (s, 3 H) 1,54 - 1,71 (m, 2 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,99 (br. s., 4 H) 3,48 - 3,53 (m, 3 H) 3,69(br. s., 7 H) 5,15 - 5,32 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 1 H) 7,51 - 7,74 (m, 4 H) 8,07 - 8,21 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 571,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

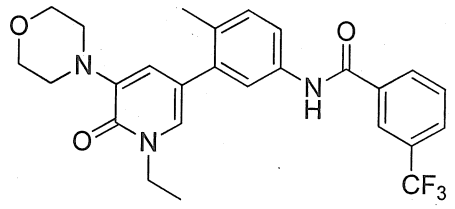
Ví dụ 330: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-N-propyl-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,74 - 0,85 (m, 2 H) 1,00 - 1,18 (m, 2 H) 1,38 - 1,55 (m, 1 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 1,87 - 2,03 (m, 2 H) 2,32 (s,3 H) 2,99 (br. s., 4 H) 3,49 (br. s., 2 H) 3,69 (d, *J*=3,91 Hz, 7 H) 5,16 - 5,42 (m, 1 H) 6,82 - 7,04 (m, 1 H) 7,40 - 7,74 (m, 6 H) 8,05 - 8,38 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 585,3, thời gian lưu = 0,9 phút.

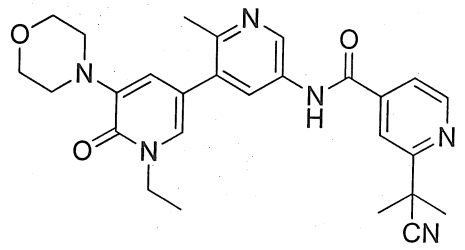
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ **117** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 331: N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



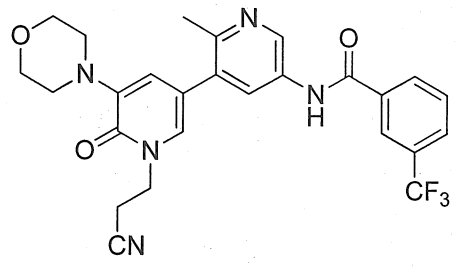
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,38 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 4,11 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,2, thời gian lưu = 0,95 phút.

Ví dụ 332: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1'-etyl-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



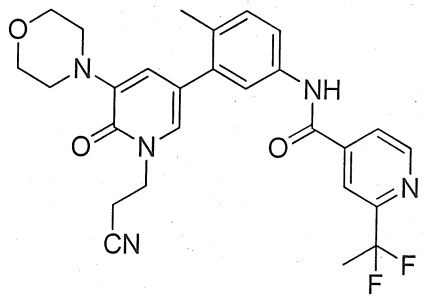
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,39 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 1,82 (s, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 4 H) 3,66 - 3,91 (m, 4 H) 4,13 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,3, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 333: N-(1'-(2-xyanoetyl)-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



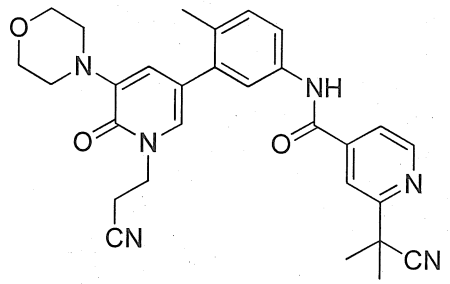
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 3,05 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,14 (br. s., 4 H) 3,74 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 4,24 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 6,83 (d, *J*=1,58 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=1,58 Hz, 1 H) 7,84 (t, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,30 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 10,83 (br. s., 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 512,3, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 334: N-(3-(1-(2-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



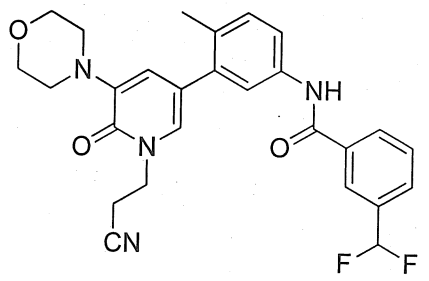
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,00 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,60 - 3,69 (m, 4 H) 4,20 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 6,71 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 508,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 335: N-(3-(1-(2-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



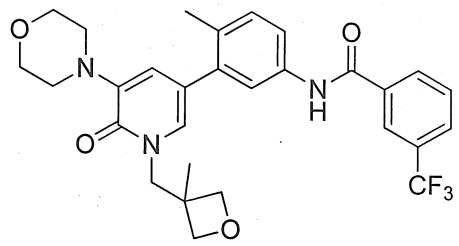
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>)δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,00 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,70 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,20 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 6,71 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,3, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 336: N-(3-(1-(2-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(điflometyl)benzamit



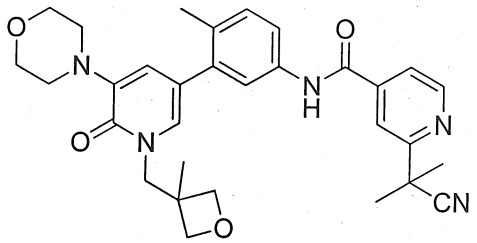
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,00 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,11 (br. s., 4 H) 3,70 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,20 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 6,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 6,91 - 7,30 (m, 2 H) 7,43 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 3 H) 7,77 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,06 - 8,18 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,3, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 337: N-(4-metyl-3-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,01 - 3,20 (m, 4 H) 3,43 (br. s., 2 H) 3,74 (t, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,34 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 2 H) 4,65 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 10,55 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,4, thời gian lưu = 0,80 phút.

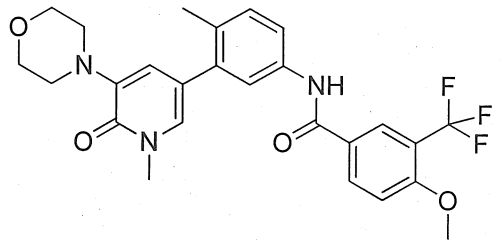
Ví dụ 338: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 1,72 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 2,76 - 3,01 (m, 4 H) 3,64 (br. s., 5 H) 4,30 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 4,39 - 4,52 (m, 2 H) 4,61 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 7,24 - 7,49 (m, 3 H) 7,63 - 7,78 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,42 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,4, thời gian lưu = 0,66 phút.

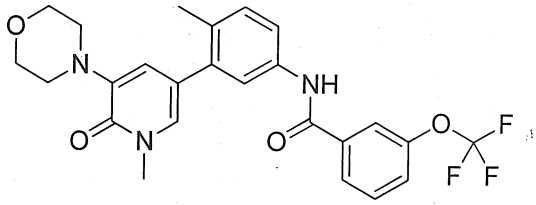
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ **171** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 339: 4-metoxy-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



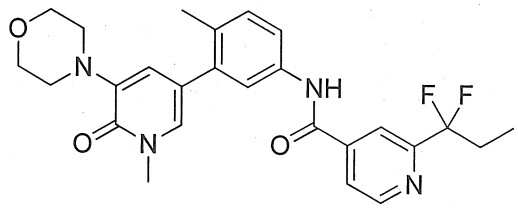
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (dd, *J*=15,65, 8,22 Hz, 2 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 2 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 340: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometoxy)benzamit



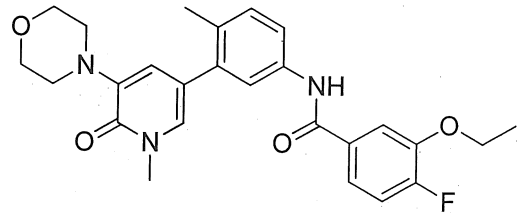
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,02, 2,15 Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,3, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 341: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



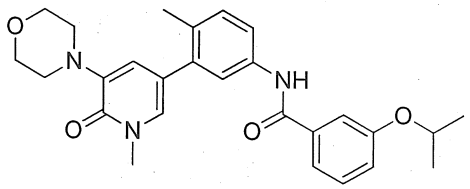
^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,03 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,32 - 2,49 (m, 2 H) 3,17 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 6,64 (s, 1 H) 6,99 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 7,86 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 344: 3-etoxy-4-flo-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



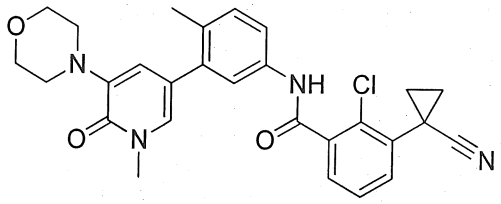
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,46 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,17 - 3,27 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 4,21 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,06 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J*=10,76, 8,41 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 345: 3-isopropoxy-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



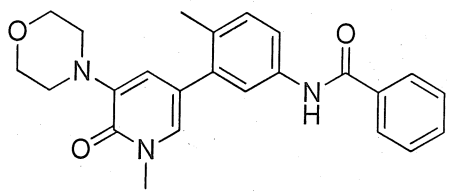
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,36 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 4,70 (dt, *J*=12,13, 6,06 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J*=8,22, 1,57 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,56 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,2, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 346: 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



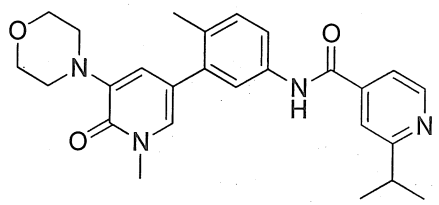
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 - 1,53 (m, 2 H) 1,77 - 1,85 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 7,03 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 347: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



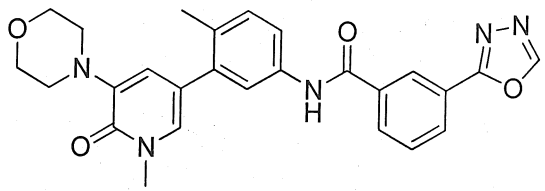
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,99 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,78 - 3,94 (m, 4 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 3 H) 7,92 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 404,1, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 348: 2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,03 - 3,19 (m, 4 H) 3,32 - 3,44 (m, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,76 - 3,96 (m, 4 H) 6,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 8,12 (dd, *J*=5,67, 1,37 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 447,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

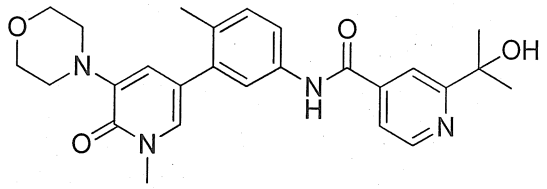
Ví dụ 349: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>)δppm 2,31 (s, 3 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,54 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,29 (d,

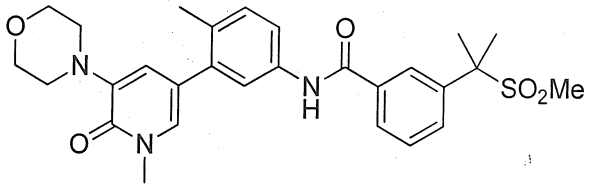
J=7,83 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 350: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



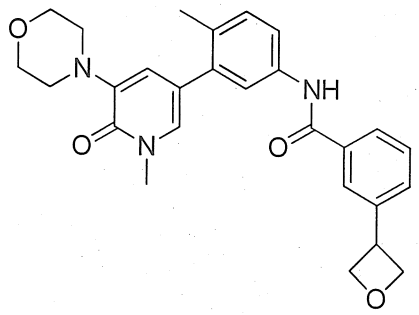
^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,05 - 3,19 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,79 - 3,92 (m, 4 H) 6,93 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 2 H) 7,53 - 7,73 (m, 2 H) 8,10 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 463,3, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 351: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit



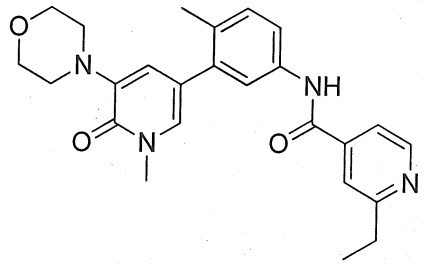
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,77 (m, 4 H) 6,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 524, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 352: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(oxetan-3-yl)benzamit



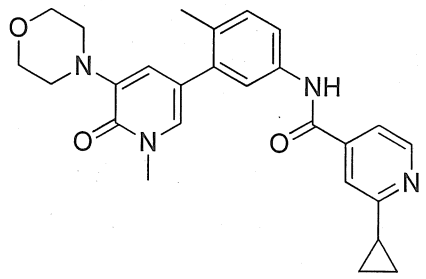
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,48 (br. s., 3 H) 3,69 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,33 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 4,67 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 4,96 (dd, *J*=8,22, 5,87 Hz, 2 H) 6,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 3 H) 7,83 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 353: 2-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



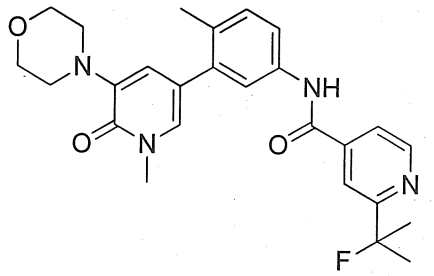
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,90 (q, *J*=7,70 Hz, 2 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,64 - 3,88 (m, 4 H) 6,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 433,1, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 354: 2-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



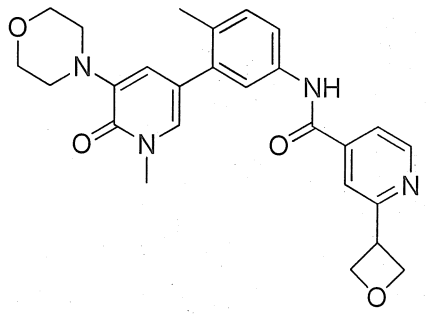
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,08 - 1,23 (m, 2 H) 1,31 (dd, *J*=8,02, 2,93 Hz, 2 H) 2,30 (s, 4 H) 3,02 - 3,18 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 6,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,81 - 8,04 (m, 2 H) 8,64 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 445,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 355: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



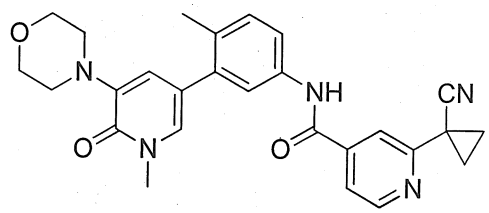
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,22 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,83 - 3,99 (m, 4 H) 7,03 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,71 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,0, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 356: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit



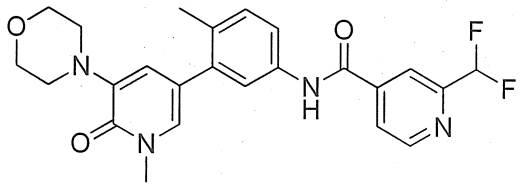
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,98 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,45 - 4,65 (m, 1 H) 4,96 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 5,11 (dd, *J*=8,61, 5,87 Hz, 2 H) 6,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 2 H) 7,86 (dd, *J*=5,28, 1,37 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,0, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 357: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



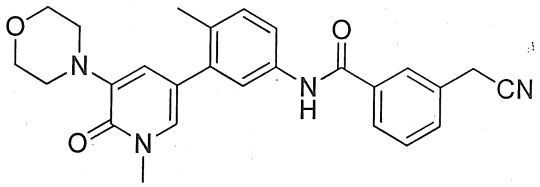
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 3,05 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 6,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,26 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,67 - 7,80 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,0, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 358: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



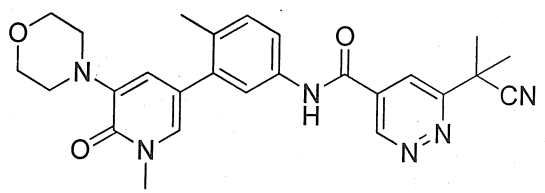
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,17 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,67 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,1, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 359: 3-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,43 - 3,52 (m, 3 H) 3,62 - 3,75 (m, 4 H) 3,86 (s, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 3 H) 6,69(d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 10,27 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,3, thời gian lưu = 0,71 phút.

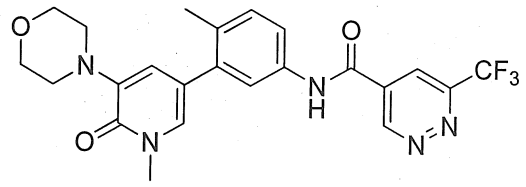
Ví dụ 360: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,72 (m, 5 H) 6,68 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d,

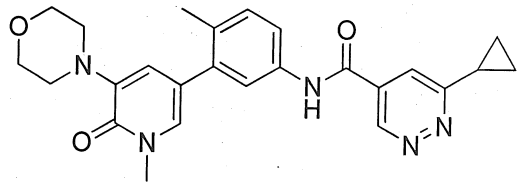
J=1,96 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 9,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 361: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



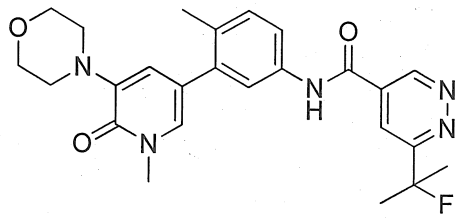
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,08 - 3,22 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 8,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,86 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 362: 6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



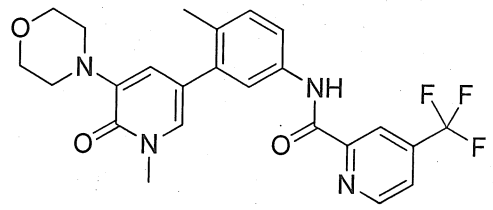
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,15 - 1,34 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,82 - 3,89 (m, 4 H) 6,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 363: 6-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



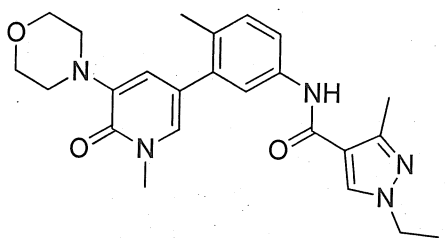
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,77 - 1,92 (m, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,95 (m, 4 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 9,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 364: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



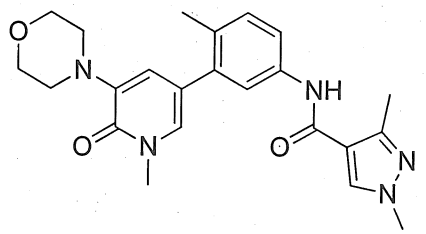
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 7,02 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,94 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,98 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 365: 1-etyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit



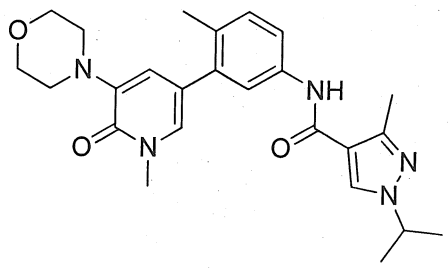
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (t, *J*=7,25 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 3,11 (br. s., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 4,09 (q, *J*=7,25 Hz, 2 H) 6,70 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 436,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 366: 1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit



^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 3,10 (m, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,70 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 1 H) 7,39 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=4,41, 2,21 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 422,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

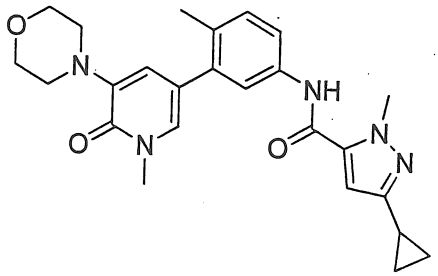
Ví dụ 367: 1-isopropyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit



^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,62 Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 4,43 (spt, *J*=6,62 Hz, 1 H)

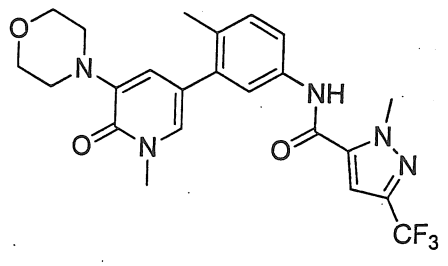
6,70 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 450,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 368: 3-xyclopropyl-1-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,62 Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 4,43 (spt, *J*=6,62 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 448,1, thời gian lưu = 0,78 phút.

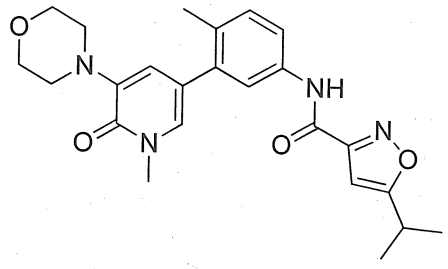
Ví dụ 369: 1-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,11 (br. s., 4 H) 3,50 (s, 3 H) 3,72 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 6,70 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H)

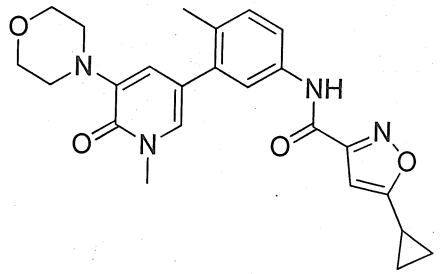
7,41 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 10,38 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 371: 5-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit



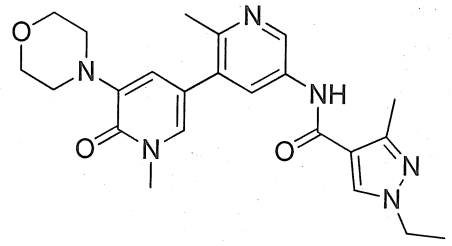
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (d, *J*=6,94 Hz, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,13 - 3,22 (m, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 4 H) 6,61 - 6,77 (m, 2 H) 7,25 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,58 - 7,74 (m, 2 H) 10,59 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 437,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 372: 5-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit



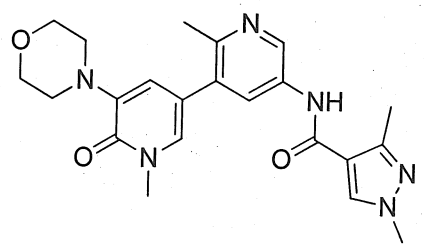
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 - 0,99 (m, 2 H) 1,09 - 1,16 (m, 2 H) 2,19 - 2,24 (m, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,71 (t, *J*=4,26 Hz, 4 H) 6,61 (s, 1 H) 6,70 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,83 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,56 - 7,75 (m, 2 H) 10,56 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 435,1, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 373: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit



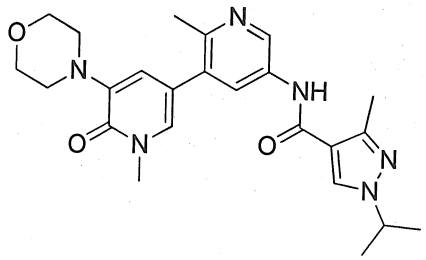
LCMS (*m/z*) (M+H) = 437,1, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 374: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit



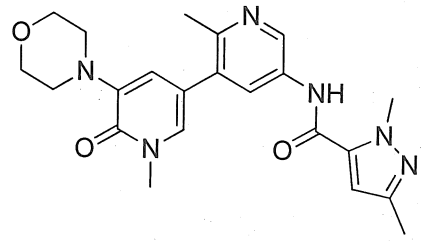
LCMS (*m/z*) (M+H) = 423,1, thời gian lưu = 0,44 phút.

Ví dụ 375: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit



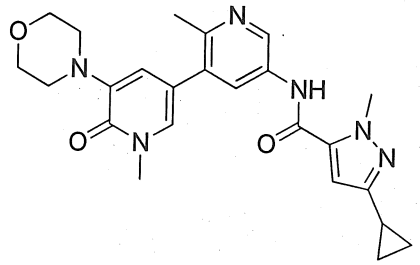
LCMS (*m/z*) (M+H) = 451,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 376: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-5-carboxamit



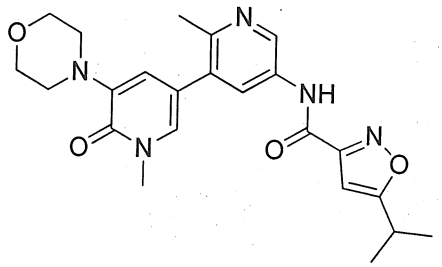
LCMS (*m/z*) (M+H) = 423,1, thời gian lưu = 0,47 phút.

Ví dụ 377: 3-xyclopropyl-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit



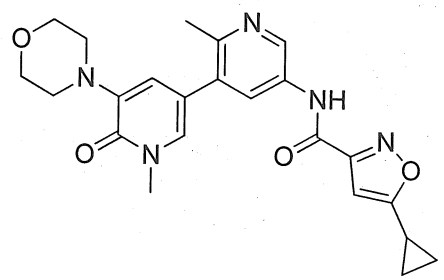
LCMS (*m/z*) (M+H) = 449,1, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 379: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-isopropylisoxazol-3-carboxamit



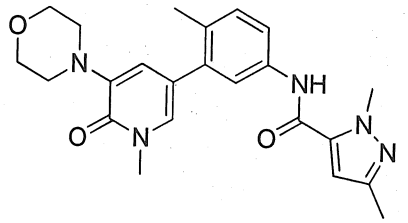
LCMS (*m/z*) (M+H) = 438,1, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 380: 5-xyclopropyl-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isoxazol-3-carboxamit



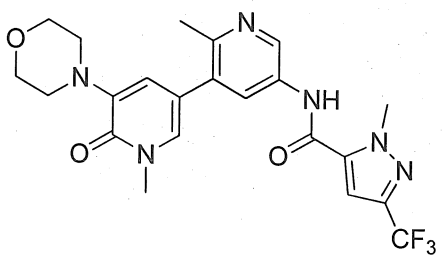
LCMS (*m/z*) (M+H) = 436,1, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 381: 1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



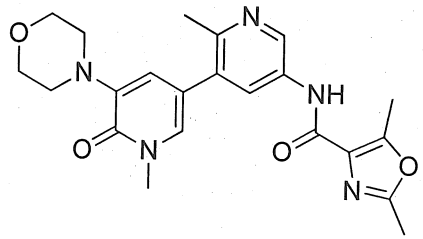
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,08 - 2,31 (m, 6 H) 3,11 (br. s., 4 H) 3,50 (s, 3 H) 3,72 (t, *J*=4,41 Hz, 4 H) 3,99 (s, 3 H) 6,69 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 3 H) 10,09 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 422,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 382: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



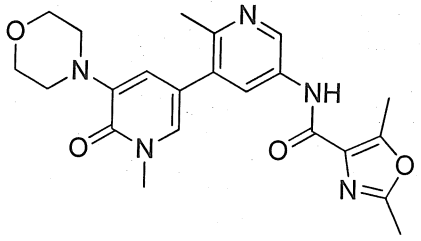
LCMS (*m/z*) (M+H) = 477,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 383: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2,5-đimetyloxazol-4-carboxamit



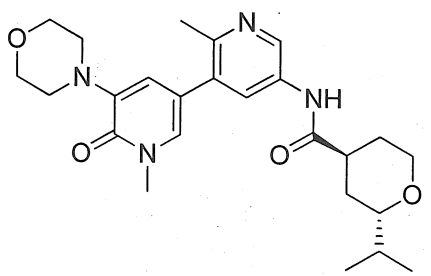
LCMS (*m/z*) (M+H) = 424,1, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 384: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2,5-đimetyloxazol-4-carboxamit



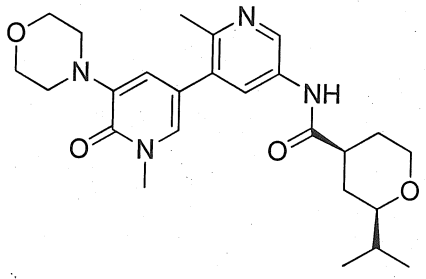
LCMS (*m/z*) (M+H) = 424,1, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 385: Triệt quang trans-1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



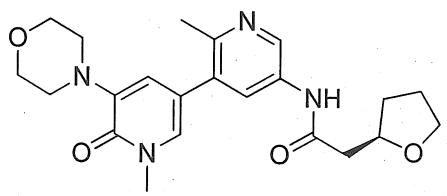
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (dd, *J*=16,82, 6,65 Hz, 6 H) 1,57 - 2,08 (m, 7 H) 2,50 (s, 3 H) 2,81 - 2,95 (m, 1 H) 3,11 - 3,29 (m, 4 H) 3,42 (ddd, *J*=9,88, 7,14, 2,15 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,71 - 4,01 (m, 7 H) 6,60 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 455,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 386: Triệt quang cis-1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



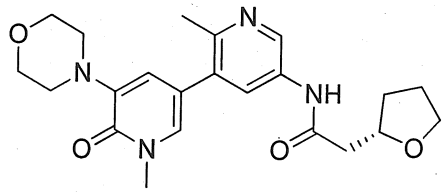
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,94 (dd, *J*=12,52, 6,65 Hz, 6 H) 1,42 - 2,01 (m, 8 H) 2,43 - 2,62 (m, 4 H) 3,06 (dd, *J*=9,98, 6,06Hz, 1 H) 3,20 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,80 - 3,99 (m, 4 H) 4,03 - 4,24 (m, 1 H) 6,61 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,00 (d,*J*=1,57 Hz, 1 H) 8,22 (br. s., 1 H) 8,40 (s, 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 455,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 387: (R)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(tetrahyđrofuran-2-yl)axetamit



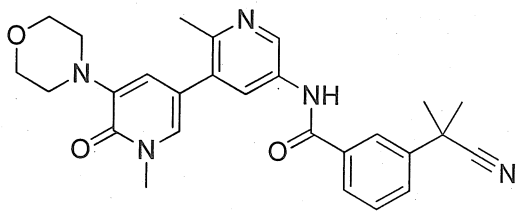
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,50 - 1,83 (m, 7 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 2,49 (s, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 5 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,15 - 4,32 (m, 1 H) 6,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (br. s., 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 413,1, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 388: (S)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(tetrahyđrofuran-2-yl)axetamit



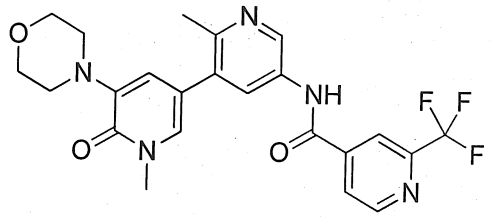
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,50 - 1,83 (m, 7 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 2,49 (s, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 5 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,15 - 4,32 (m, 1 H) 6,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (br. s., 1 H).LCMS(*m/z*) (M+H) = 413,1, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 389: 3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



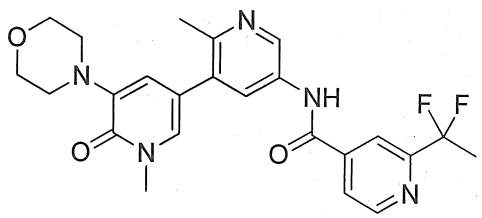
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 6,98 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,65 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 390: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



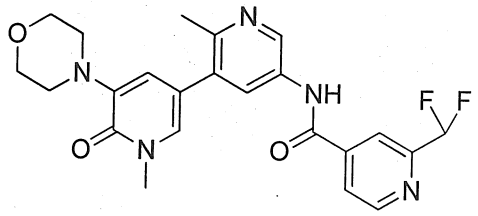
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,72 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,91 (m, 4 H) 6,97 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 8,19 (dd, *J*=5,01, 1,54 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=5,14 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,0, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 391: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



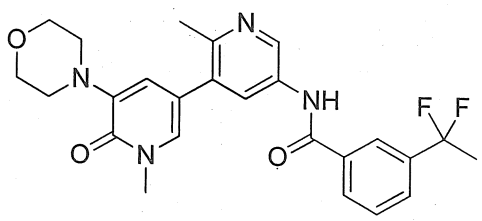
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,07 (t, *J*=18,73 Hz, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 6,97 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=0,73 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,1, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 392: 2-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



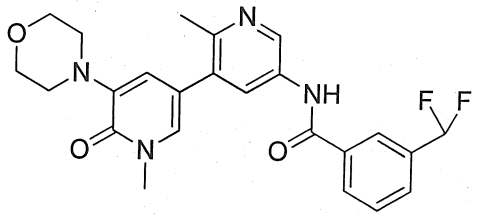
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 6,70 - 7,03 (m, 2 H) 7,54 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=5,14 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=4,99 Hz, 1 H) 9,22 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,0, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 393: 3-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



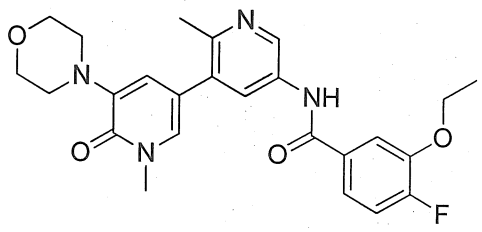
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,01 (t, *J*=18,39 Hz, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,81 - 3,95 (m, 4 H) 6,98 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 7,84 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 394: 3-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



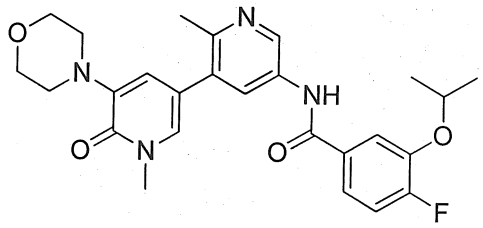
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 6,74 - 7,09 (m, 2 H) 7,55 (d, *J*=2,30 Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,0, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 395: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-etoxy-4-flobenzamit



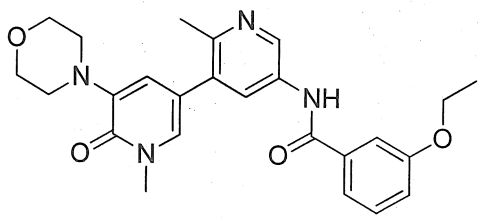
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 4,23 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=10,76, 8,41 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,62 (ddd, *J*=8,22, 4,11, 2,15 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=8,02, 1,76 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,15 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 467,3, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 396: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-flo-3-isopropoxybenzamit



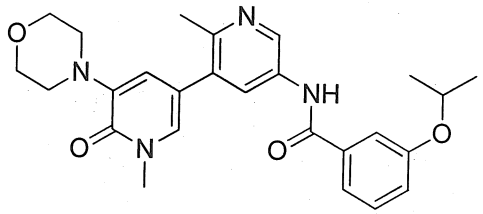
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,40 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 4,74 (dt, *J*=12,13, 6,06 Hz, 1 H) 6,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (dd, *J*=10,56, 8,61 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 (ddd, *J*=8,41, 4,11, 2,35 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J*=7,83, 1,96 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 481,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 397: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-etoxybenzamit



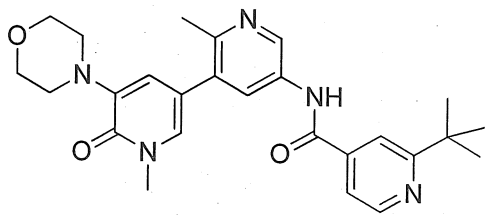
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,15 (q, *J*=6,78 Hz, 2 H) 6,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J*=8,02, 2,15 Hz, 1 H) 7,47 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 3 H) 8,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 449,3, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 398: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-isopropoxybenzamit



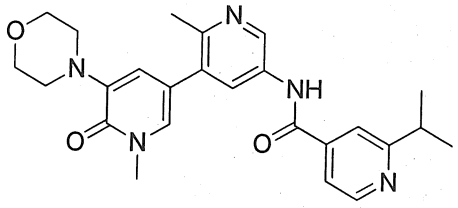
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,37 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,81 - 3,94 (m, 4 H) 4,72 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 6,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,02, 2,15 Hz, 1 H) 7,47 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 3 H) 8,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 463,3, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 399: 2-(tert-butyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



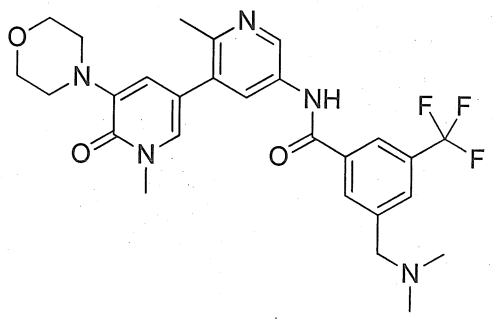
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,73 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 6,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,3, thời gian lưu = 0,47 phút.

Ví dụ 400: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



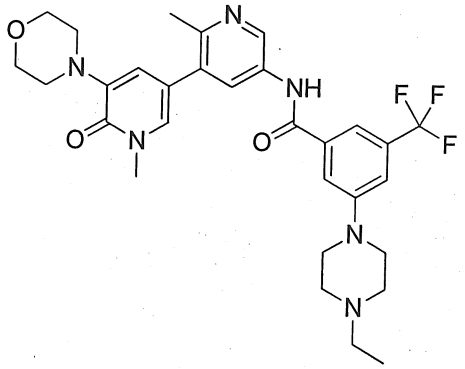
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,65 Hz, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 6,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J*=5,28, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,3, thời gian lưu = 0,44 phút.

Ví dụ 401: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit



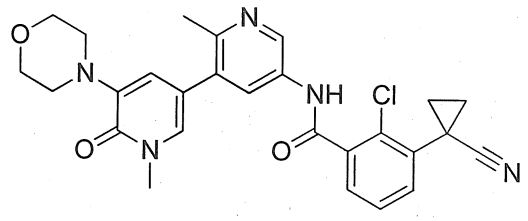
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 2,94 (s, 6 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,55 (s, 2 H) 6,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=6,65 Hz, 2 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 540,3, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 402: N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(4-etylpiperazin-1-yl)-5-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,11 - 3,20 (m, 4 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 4,11 (br. s., 1 H) 6,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 8,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 585,2, thời gian lưu = 0,55 phút.

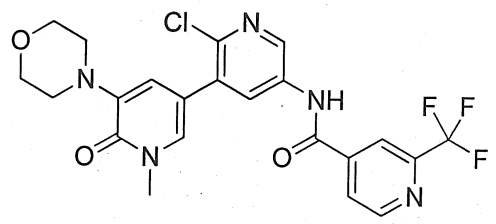
Ví dụ 403: 2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 - 1,53 (m, 2 H) 1,78 - 1,88 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,11 - 3,23 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 6,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (dd, *J*=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=7,63, 1,37 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,19 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 504,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

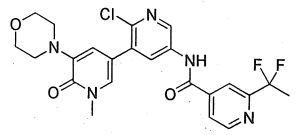
Các hợp chất sau được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong Phương pháp 7 và Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 404: N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



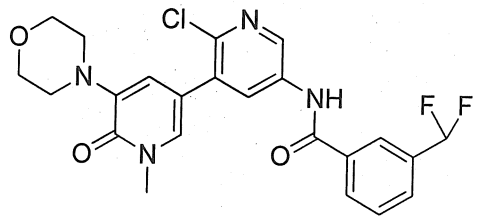
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 7,10 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,30 - 8,39 (m, 2 H) 8,75 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,0, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 405: N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



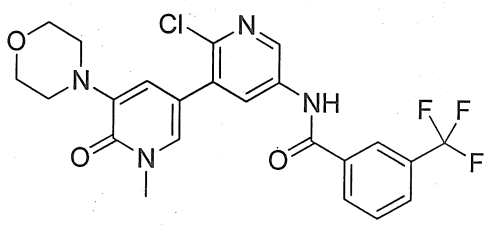
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,06 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 3,12 - 3,26 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,10 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 490,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 406: N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(điflometyl)benzamit



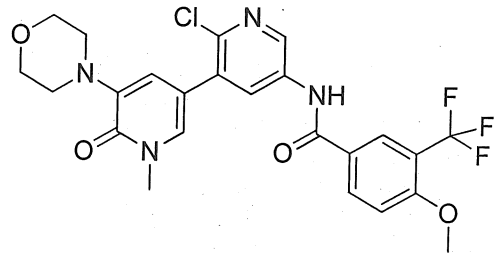
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,94 (m, 4 H) 6,73 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 7,82 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,0, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 407: N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



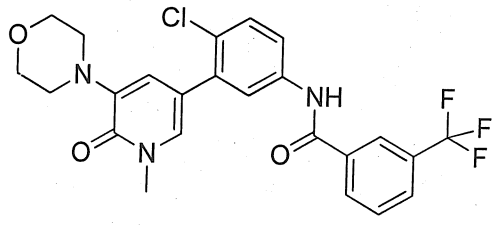
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,11 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,0, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 408: N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-metoxy-3-(triflometyl)benzamit



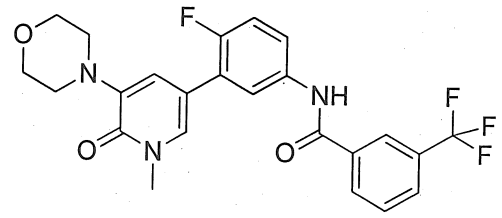
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 - 8,37 (m, 3 H) 8,72 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 409: N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



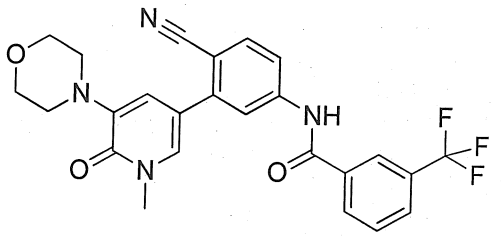
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 7,10 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2, thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 410: N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



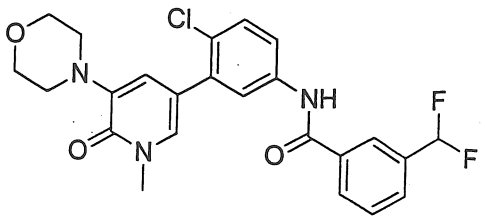
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,17 - 3,25 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,93 (m, 4 H) 7,19 (s, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,24 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,3, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 411: N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



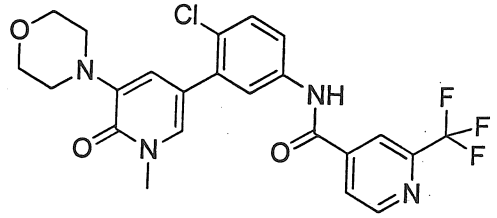
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,18 - 3,23 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,85 - 3,92 (m, 4 H) 7,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,22, 1,57 Hz, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,93 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 - 8,33 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,3, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 412: N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(điflometyl)benzamit



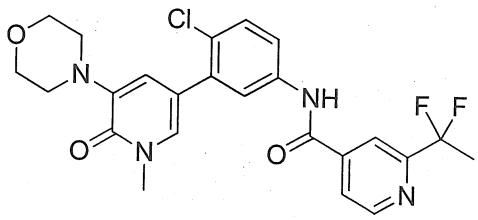
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 6,73 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J*=5,28, 3,33 Hz, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,0, thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 413: N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



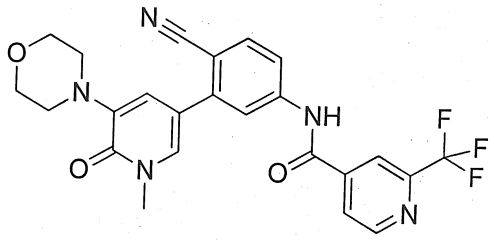
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,15 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,10 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,74 (dd, *J*=8,80, 2,54 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 414: N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



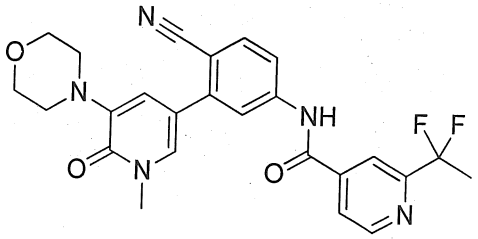
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 7,12 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,74 (dd, *J*=8,80, 2,54 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,2, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 415: N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



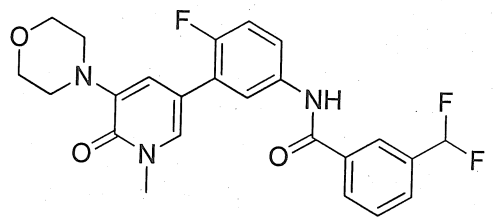
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,18 - 3,26 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 7,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,22, 1,57 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 7,95 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 416: N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



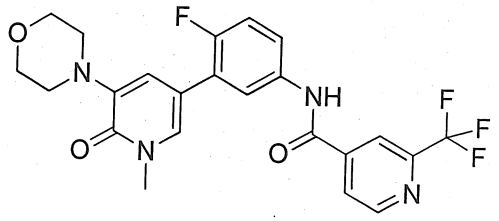
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,07 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 3,18 - 3,28 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,83 - 3,96 (m, 4 H) 7,27 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,22, 1,57 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J*=5,09, 3,13 Hz, 2 H) 7,94 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 417: 3-(điflometyl)-N-(4-flo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,18 - 3,27 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,95 (m, 4 H) 6,73 - 7,07 (m, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 3 H) 7,79 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J*=7,04, 2,74 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,2, thời gian lưu = 0,79 phút.

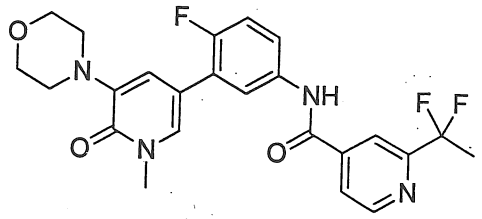
Ví dụ 418: N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,19 - 3,26 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,95 (m, 4 H) 7,17 - 7,32 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 7,92 (dd, *J*=6,85, 2,54 Hz, 1 H) 8,15 (d,

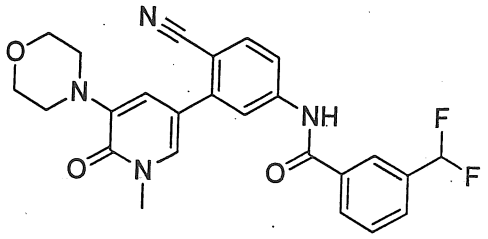
J=4,70 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 477,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 419: N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



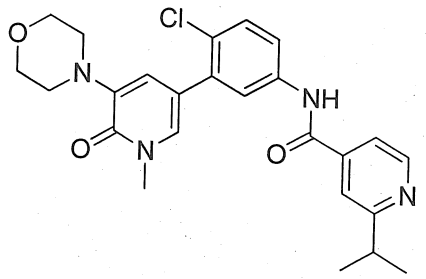
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,06 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,97 (m, 4 H) 7,17 - 7,31 (m, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,91 (dd, *J*=7,04, 2,35 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 420: N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(điflometyl)benzamit



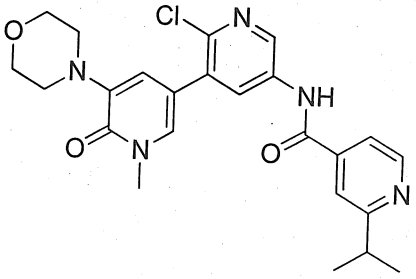
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,18 - 3,24 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,76 - 7,10 (m, 1 H) 7,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,93 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,3, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 421: N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-isopropylisonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 7,04 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 467,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

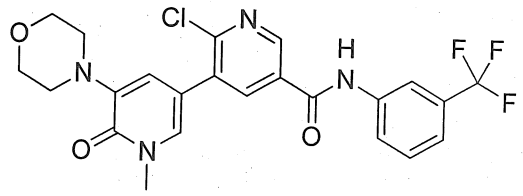
Ví dụ 422: N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 7,07 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J*=5,48, 1,17 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, thời gian lưu = 0,59 phút.

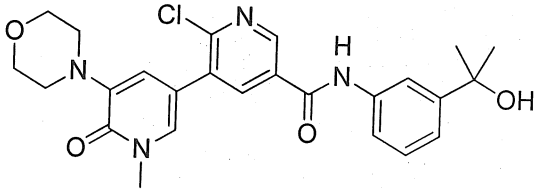
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 423: 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-N-(3-(triflometyl)phenyl)-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit



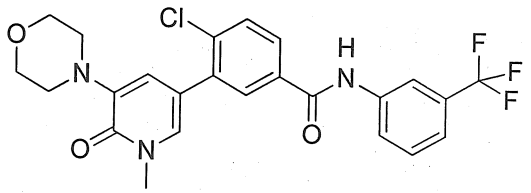
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,92 (m, 4 H) 7,14 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 424: 2-clo-N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit



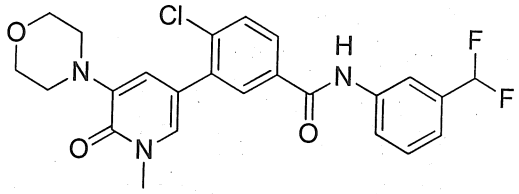
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,57 (s, 6 H) 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 7,13 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,37 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 425: 4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



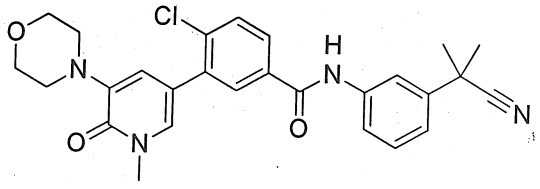
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 7,15 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2, thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 426: 4-clo-N-(3-(điflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



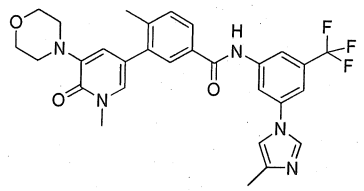
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 6,60 - 6,97 (m, 1 H) 7,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,97 - 8,07 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 427: 4-clo-N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



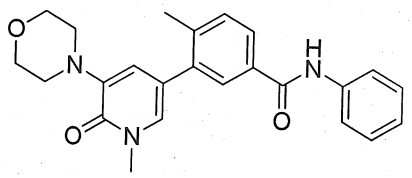
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,77 (s, 6 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 7,10 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,45 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 2 H) 7,91 - 7,98 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 428: 4-metyl-N-(3-(4-metyl-1H-imiđazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



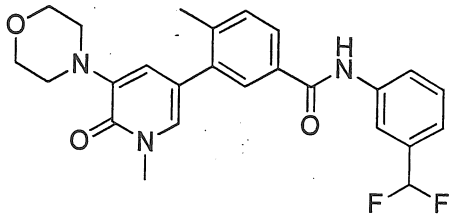
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 6,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,79 - 7,99 (m, 4 H) 8,16 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 552,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 429: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-phenylbenzamit



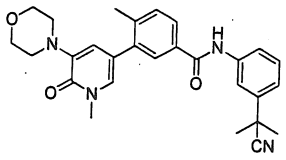
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,09 - 3,24 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,81 - 4,07 (m, 4 H) 7,03 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,35 (t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,67 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,84 (dd, *J*=7,83, 1,96 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 404,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 430: N-(3-(điflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



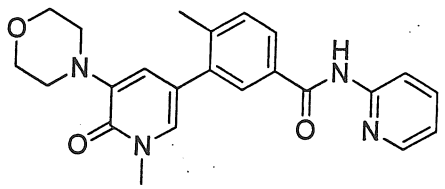
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,07 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 6,51 - 6,95 (m, 1 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,38 - 7,62 (m, 3 H) 7,74 - 7,89 (m, 3 H) 7,97 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 454,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 431: N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



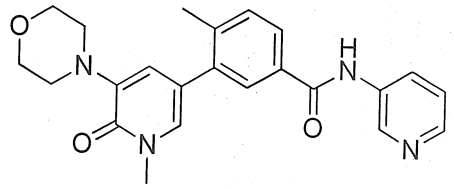
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 3,09 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 7,03 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 3 H) 7,68 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 432: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(pyriđin-2-yl)benzamit



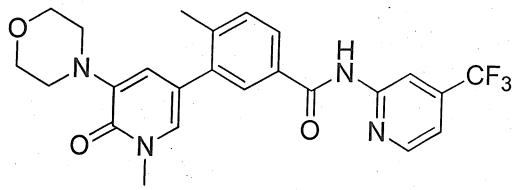
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,01 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 6,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,44 - 7,63 (m, 2 H) 7,83 - 8,00 (m, 3 H) 8,15 - 8,31 (m, 1 H) 8,42 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 405,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 433: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(pyriđin-3-yl)benzamit



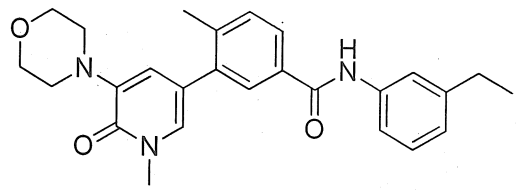
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>)δppm 2,41 (s, 3 H) 3,07 - 3,18 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 6,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,84 - 8,01 (m, 3 H) 8,52 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,61 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 9,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 405,1, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 434: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(4-(triflometyl)pyriđin-2-yl)benzamit



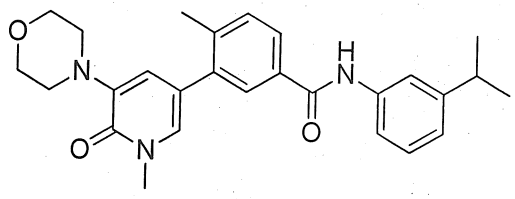
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,00 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,98 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 3 H) 7,79 - 7,99 (m, 2 H) 8,48 - 8,65 (m, 2 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 435: N-(3-etylphenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



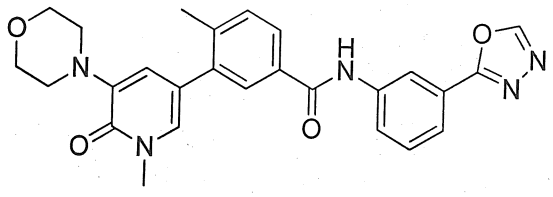
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,66 (q, *J*=7,56 Hz, 2 H) 3,08 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,98 (m, 4 H) 6,85 - 7,09 (m, 2 H) 7,26 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,35 - 7,58 (m, 4 H) 7,75 - 7,98 (m, 2 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 432,3, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 436: N-(3-isopropylphenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



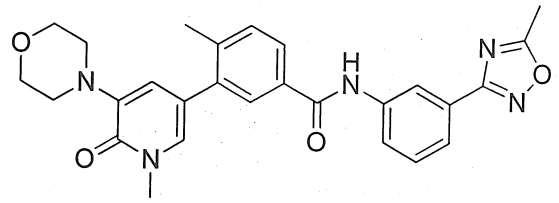
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,26 (d, J=7,04 Hz, 7 H) 2,39 (s, 3 H) 2,90 (dt, J=13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,81 - 4,01 (m, 4 H) 7,03 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,38 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,3, thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 437: N-(3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



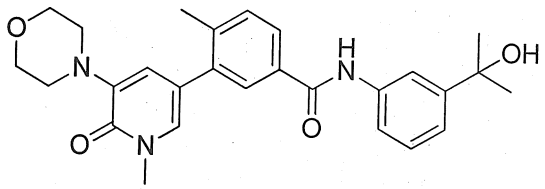
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,78 - 3,99 (m, 4 H) 6,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,58 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 438: 4-metyl-N-(3-(5-metyl-1,2,4-oxađiazol-3-yl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



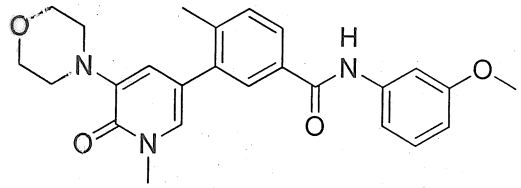
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,25 (br. s., 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,83 - 3,99 (m, 4 H) 7,12 (s, 1 H) 7,49 (dt, *J*=16,34, 8,07 Hz, 3 H) 7,77 - 7,96 (m, 4 H) 8,42 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 439: N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



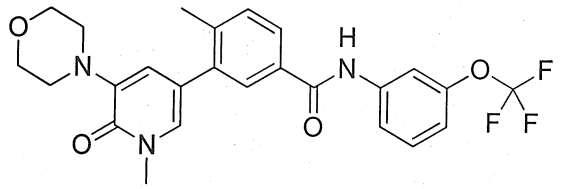
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,54 (s, 6 H) 2,39 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,79 - 4,13 (m, 4 H) 6,98 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,58 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,75 - 7,94 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,3, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 440: N-(3-metoxyphenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



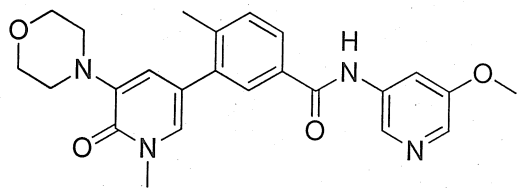
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,74 (dt, *J*=7,14, 2,10 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,86 (dd, *J*=8,02, 1,76 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 434,3, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 441: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometoxy)phenyl)benzamit



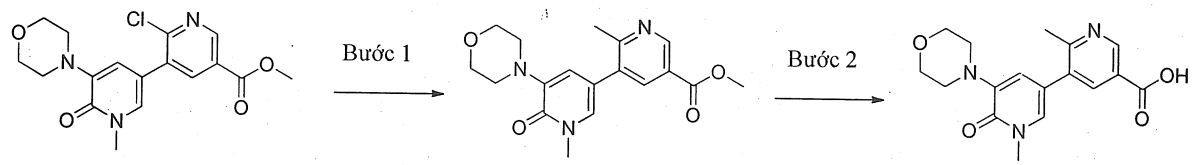
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,17 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,67 (d, *J*=9,39 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,4, thời gian lưu = 0,96 phút.

Ví dụ 442: N-(5-metoxypyriđin-3-yl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,13 - 3,19 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 4,01 (s, 3 H) 6,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 8,21 (d, *J*=16,04 Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 435,3, thời gian lưu = 0,57 phút.

Tổng hợp axit 1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylic

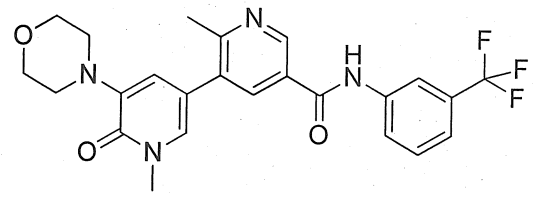


Bước 1: Trimetylboroxin (2,00 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,15M dung dịch chứa metyl 2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylat (1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng DCM:MeOH tỷ lệ 2:1và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (heptan có 50% đến 100% etyl axetat:gradien metanol tỷ lệ 10:1) để tạo ra metyl 1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylat (17,0% hiệu suất) ở dạng màng màu vàng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 344,1, thời gian lưu = 0,43 phút.

Bước 2: Lithi hyđroxit trong nước 2,0M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,10M dung dịch chứa metyl 1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylat (1,00 đương lượng) trong THF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH=3 bằng dung dịch nước HCl và cô để tạo ra axit 1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxylic thô ở dạng chất rắn màu vàng (giả sử hiệu suất 100%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 330,0, thời gian lưu = 0,32 phút.

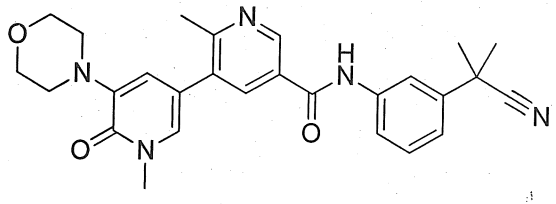
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 443: 1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-N-(3-(triflometyl)phenyl)-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit



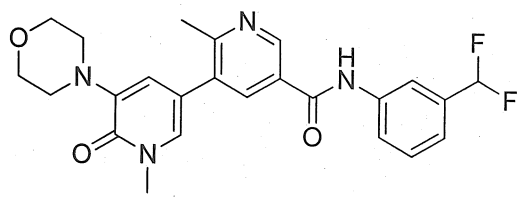
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,74 (s, 3 H) 3,13 - 3,26 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,60 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 444: N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit



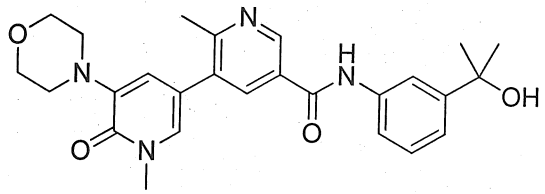
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,77 (s, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 445: N-(3-(điflometyl)phenyl)-1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit



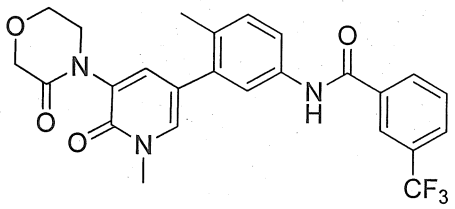
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 6,63 - 6,97 (m, 1 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,87 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 446: N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,56 (s, 6 H) 2,77 (s, 3 H) 3,11 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,67 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 463,3, thời gian lưu = 0,52 phút.

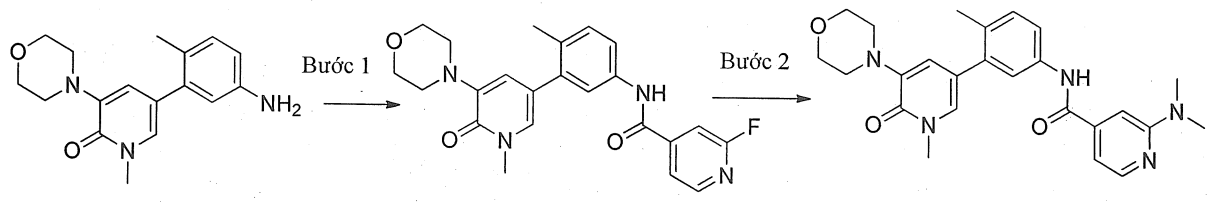
Ví dụ 451: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(3-oxomorpholino)-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Benzyltrietylamoni clorua (4,10 đương lượng) và kali permanganat (4,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,1M dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,00 đương lượng) trong DCM. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và xử lý bằng natri bisulfit (12,0 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Nước bổ sung được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc kỷ lỏng cao áp pha đảo và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(3-oxomorpholino)-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu trắng, với 11,0% hiệu suất.

^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,67 - 3,80 (m, 5 H) 4,02 - 4,12 (m, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,71 - 7,78 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 452: 2-(đimetylamino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit

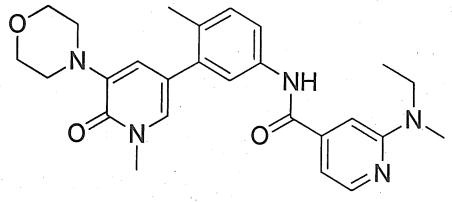


Bước 1: Axit 2-floisonicotinic (1,2 đương lượng), EDC (1,2 đương lượng) và HOAt (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on, (1,0 đương lượng) trong DMF (0,09M). Dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch được gia công bằng cách phân chia vào nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 423, thời gian lưu = 0,74 phút.

Bước 2: Đimetyl amin (1,5 đương lượng, muối HCl) và DIEA (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-flo-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DMSO và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 140°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 2-(đimetylamino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,13 (d, *J*=3,52 Hz, 4 H) 3,34 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 6,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 3 H) 7,53 - 7,74 (m, 3 H) 8,04 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 449,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

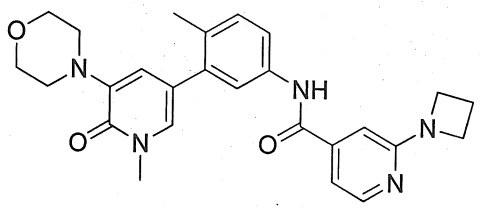
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 452 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 453: 2-(etyl(metyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



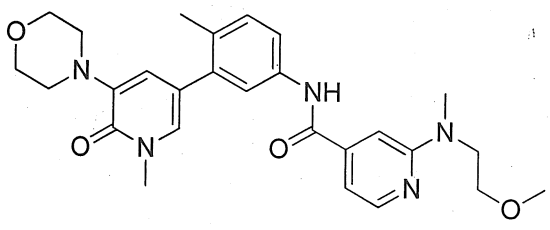
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,31 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 3,75 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 6,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 3 H) 7,54 - 7,70 (m, 3 H) 8,02 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 454: 2-(azetiđin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



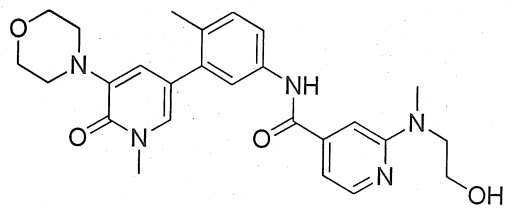
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,61 (quin, *J*=7,73 Hz, 2 H) 3,03 - 3,16 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,79 - 4,05 (m, 4 H) 4,39 (t, *J*=7,63 Hz, 4 H) 6,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 4 H) 7,53 - 7,67 (m, 2 H) 7,98 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 455: 2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



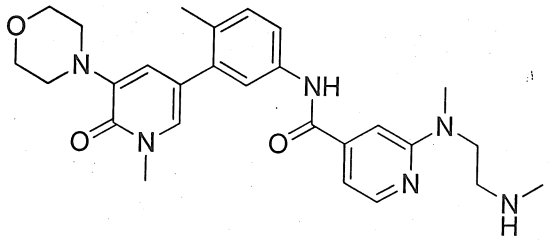
^{1}H NMR (500MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 4 H) 3,37 (s, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,74 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 3,94 (t, *J*=5,04 Hz, 2 H) 6,93 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=6,31 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 456: 2-((2-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (500MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,04 - 3,18 (m, 4 H) 3,38 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,97 (m, 8 H) 6,94 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,37 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=6,62 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 478,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

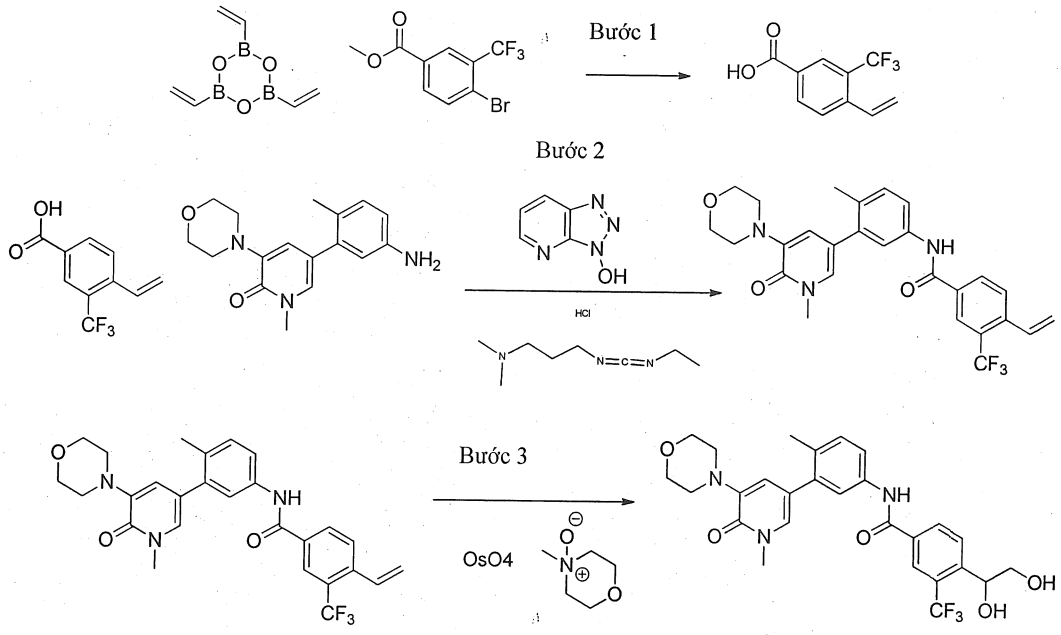
Ví dụ 457: 2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (500MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,21 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 3,98 (t, *J*=5,67 Hz, 2 H) 6,97 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,38

(d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 8,29 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,3, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 460: 4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

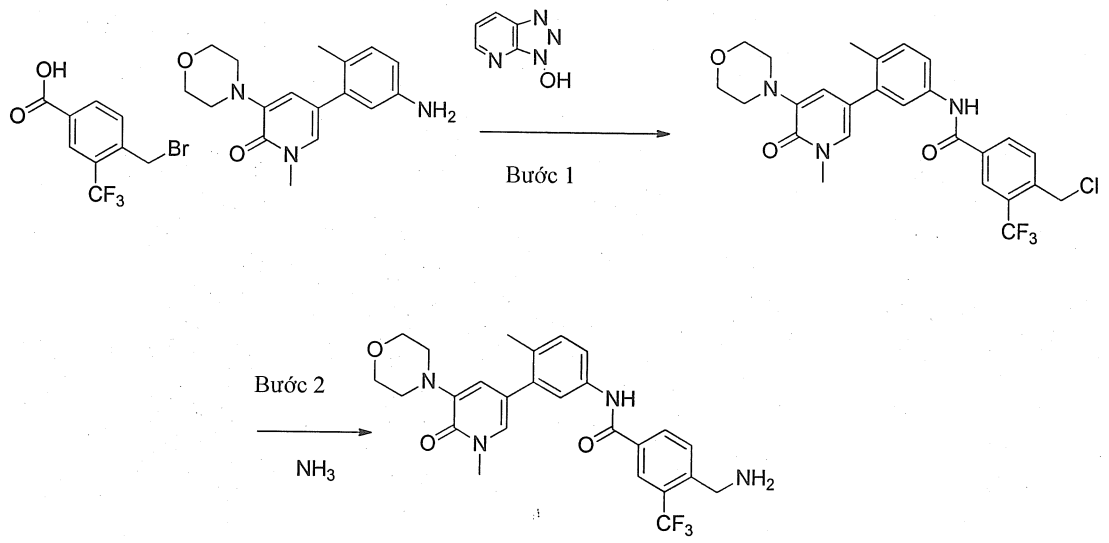


Bước 1: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 4-bromo-3-(triflometyl)benzoat (1,0 đương lượng) và 2,4,6-trivinyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane (2,0 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,18M)) trong bình vi sóng có lắp thanh khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Pha trong nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô để tạo ra axit 3-(triflometyl)-4-vinylbenzoic ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 18%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 217,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

Bước 2: 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (1,0 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,0 đương lượng), và axit 3-(triflometyl)-4-vinylbenzoic (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,095M) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-4-vinylbenzamit với 64% hiệu suất. LCMS (m/z) (M+H) = 498,2, thời gian lưu = 0,99 phút.

Bước 3: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-4-vinylbenzamit (1,0 đương lượng), 4-metylmorpholin 4-oxit (1,5 đương lượng), và 2,5% trọng lượngosmi(VIII) oxit trong t-butanol (0,1 đương lượng) được hòa tan trong 1:1 THF và nước (0,03M) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 39%. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,61 (br. s., 2 H) 3,20 (br. s., 6 H) 3,52 (dd, J=11,15, 8,02 Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,73 (dd,J=11,35, 2,35 Hz, 1 H) 3,80 - 3,99 (m, 4 H) 5,20 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,24 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 3 H) 7,60(d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,90 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 532,1, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 461: 4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

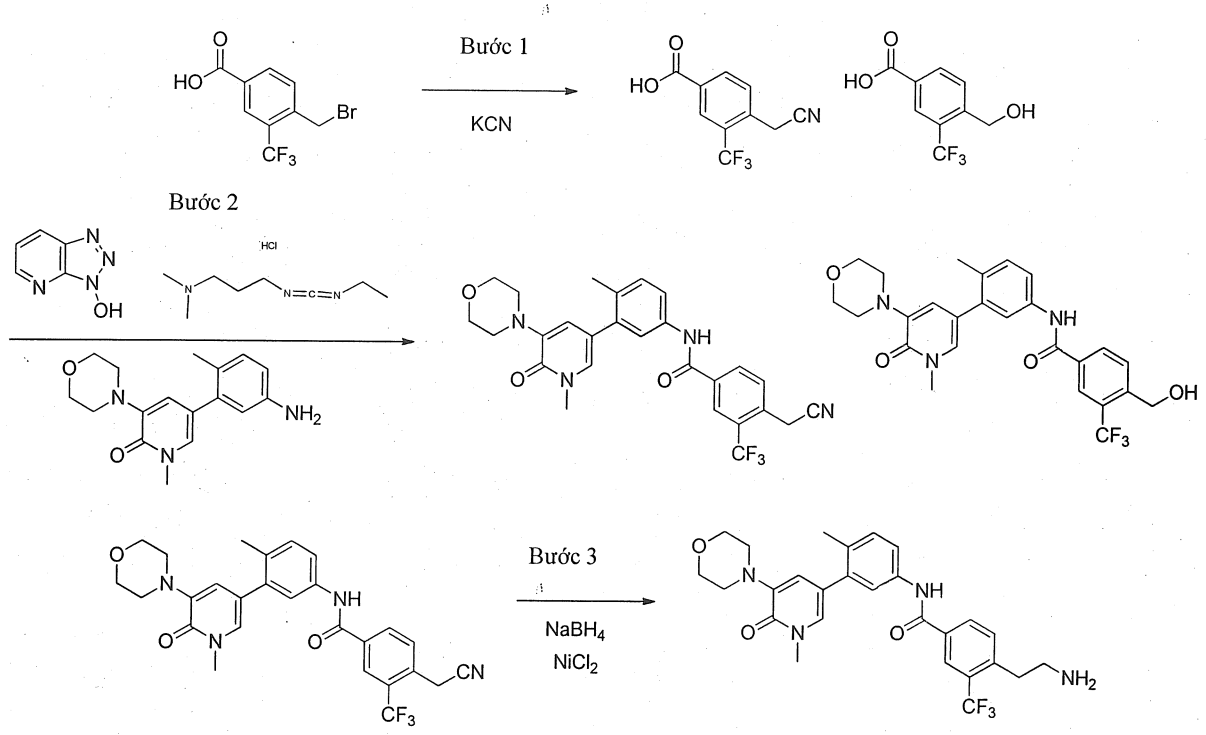


Bước 1: 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (1,0 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,0 đương lượng), và axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,114 M) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 4-(clometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với 46% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 520,2, thời gian lưu = 0,97 phút.

Bước 2: 4-(clometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được hòa tan trong dung dịch chứa 7M amoniac trong metanol (0,046M). Sau khi được đun nóng ở nhiệt độ 50°C cho đến khi không còn tiến triển bằng LCMS, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 4-(aminometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với 47% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 462: 4-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit and

Ví dụ 463: 4-(2-aminoetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



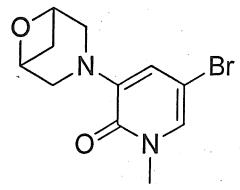
Bước 1: Axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và kali xyanua (0,9 đương lượng) trong DMSO (0,177M) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS cho đến khi không còn tiến triển. Hỗn hợp phản ứng thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Hỗn hợp thô từ bước trước và 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1 đương lượng), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (1,0 đương lượng), và N1-((etylimino)metylen)-N3, N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,0 đương lượng) được trộn trong DMF (0,233M). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để

tạo ra 4-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit và 4-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với 2,8% hiệu suất và 8,5% hiệu suất lần lượt sau hai bước. Trong 4-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit, LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, thời gian lưu = 0,79 phút. trong 4-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit, LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Bước 3: Niken clorua (4 đương lượng) và natri bohyđrua (20 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1 đương lượng) trong etanol (0,02 M) ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng đietyltriamin, phân bố giữa dung dịch natri bicacbonat bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 4-(2-aminoetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamitin 47% hiệu suất. LCMS (m/z) (M+H) = 515,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

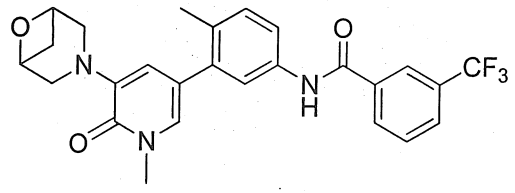
Tổng hợp 3-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-bromo-1-metylpyriđin-2(1H)-on



6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan TsOH (1,0 đương lượng), xantphos (0,1 đương lượng), xezi cacbonat (3,0 đương lượng) và Pd2(dba)3 (0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,5-đibromo-1-metylpyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng)

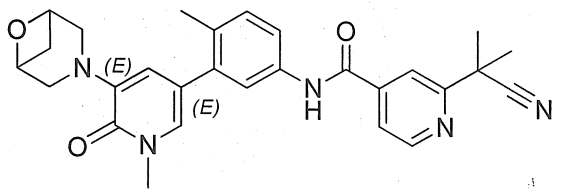
trong đioxan (0,190M) trong bình dùng được trong vi sóng. Bình phản ứng này được loại khí bằng dòng argon trong thời gian 15 phút và bình phản ứng được bịt kín và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong bể cát thông thường trong thời gian 16 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa ước tính 45%. Nhiệt độ của phản ứng được tăng đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 10% građien MeOH. Phân ly 3-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-bromo-1-metylpyriđin-2(1H)-on với hiệu suất 39%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,9, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 464: N-(3-(5-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



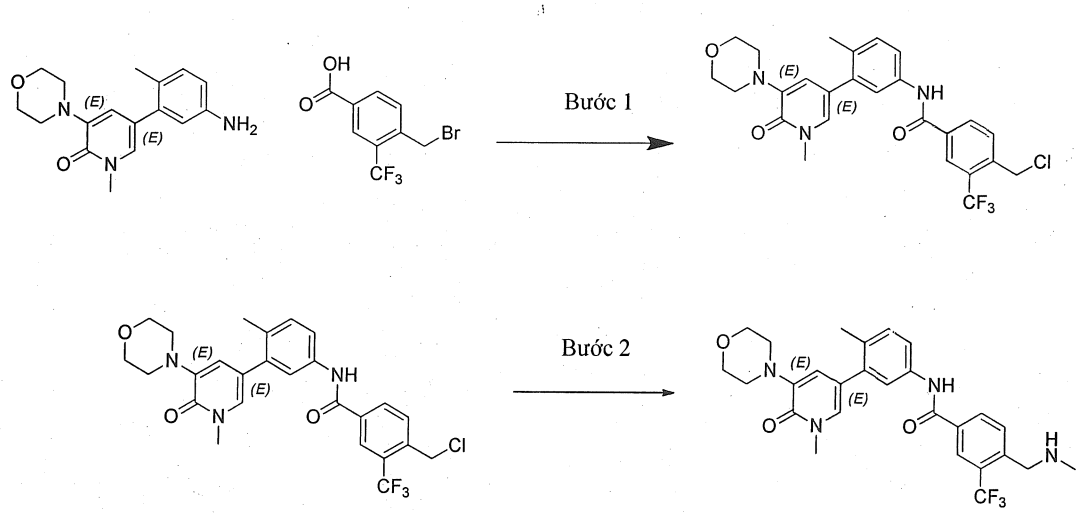
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,06 - 1,29 (m, 1 H) 2,04 - 2,11 (m, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,90 - 3,01 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,04 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H) 4,50 (d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 6,43 - 6,63 (m, 1 H) 7,12 - 7,27 (m, 2 H) 7,51 - 7,66 (m, 2 H) 7,72 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,13 - 8,30 (m, 2 H) 10,38 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,98 phút.

Ví dụ 465: N-(3-(5-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,14 - 1,27 (m, 4 H) 1,75 (s, 6 H) 2,12 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 3,01 (q, J=6,65 Hz, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 4,08 (d, J=12,13 Hz, 2 H) 4,54 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 6,55 - 6,61 (m, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 2 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H) 7,85 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 7,93 -8,06 (m, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,42 - 10,61 (m, 1 H) LCMS (m/z) (M+H) = 484, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 466: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit

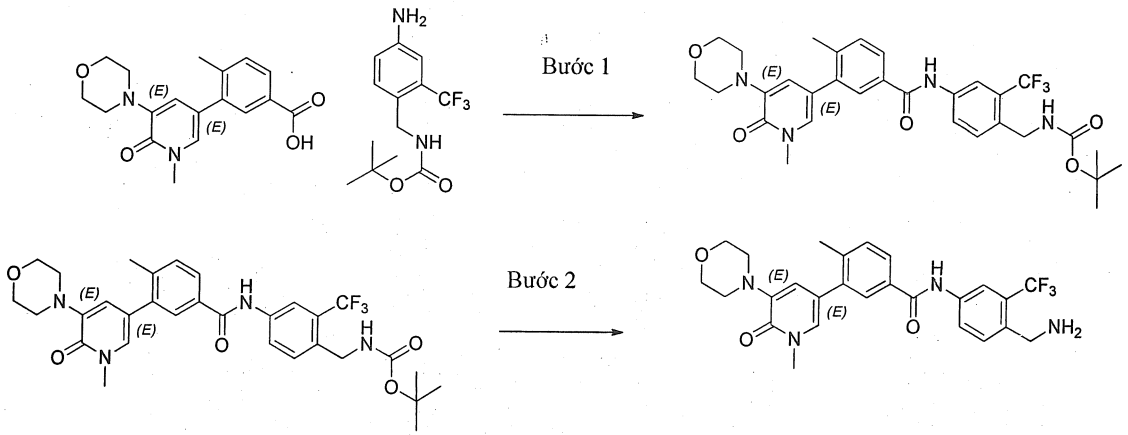


Bước 1: Aza-HOBt (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng), axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,5 đương lượng) và EDC.HCl (1,0 đương lượng) trong DMF (0,11M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột

silicagel để tạo ra 4-(clometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit mong muốn với 46% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 520, thời gian lưu = 0,97 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(clometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và $MeNH_2$ 2M trong THF (70 đương lượng) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. LCMS cho thấy sản phẩm mong muốn MH+ = 515 ở LC = 0,64 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với 46% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,66 (t, J=4,89 Hz, 3 H) 3,04 (br. s., 4 H) 3,43 (s, 4 H) 3,65 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,33 (br. s., 2 H) 6,62 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,61 Hz, 1H) 8,19 - 8,39 (m, 2 H) 8,95 (br. s., 2 H) 10,32 - 10,51 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515, thời gian lưu = 0,64 phút.

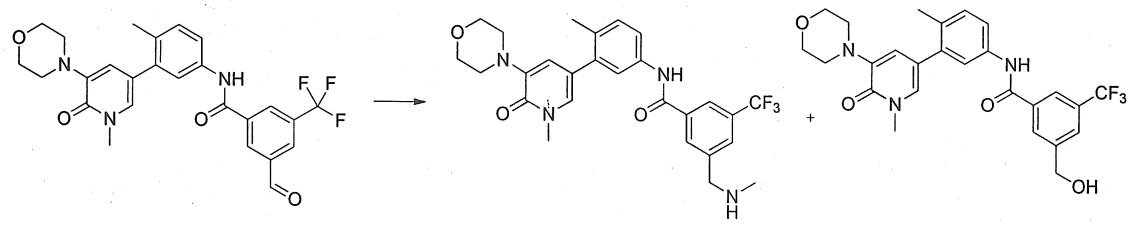
Ví dụ 467: N-(4-(aminometyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit



Bước 1: HATU (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzoic (1,0 và DIEA (2,0 đương lượng) trong DMF (thể tích: 1mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Tert-butyl 4-amino-2-(triflometyl)benzylcarbamat (1,0) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 70% EtOAc trong heptan để tạo ra tert-butyl 4-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamiđo)-2-(triflometyl)benzylcarbamat với hiệu suất 20%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 601, thời gian lưu = 1,0 phút.

Bước 2: TFA (15 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamiđo)-2-(triflometyl)benzylcarbamat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,01M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(4-(aminometyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit ở dạng muối TFA với 51% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,70 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,14 (d, J=5,48 Hz, 2 H) 6,58 - 6,82 (m, 1 H) 7,35 -7,54 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,78 - 7,98 (m, 2 H) 8,18 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,25 (br. s., 4 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 468 và Ví dụ 469: Tổng hợp N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-((metylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit và 3-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit

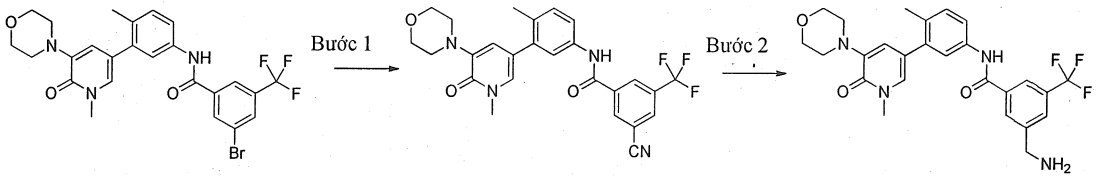


Metylamin được bổ sung vào 0,08M dung dịch chứa 3-formyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit (1,00 đương lượng), điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp) trong etanol 33% trọng lượng trong etanol (5,00 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng cách sục argon qua dung dịch trong thời gian 5 phút. Loại degussa 10% paladi trên cacbon (23,86mg, 0,022mmol) được bổ sung vào. Bình phản ứng được sục và được phun hai lần bằng hyđro từ quả bóng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường khí hyđro trong 2,5 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-((metylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit (17,4% hiệu suất) và 3-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit (8,5% hiệu suất) ở dạng các muối TFA của chúng.

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-((metylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit: ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 4,40 (s, 2 H) 6,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

3-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit: ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 4,79 (s, 2 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,02, 2,15 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 470: Tổng hợp 3-(aminometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Kẽm xyanua (4,00 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,100 đương lượng) được bổ sung vào 0,15M dung dịch chứa 3-bromo-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit (1,00 đương lượng, điều chế được bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp) trong DMF. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (95:5 etyl axetat:metanol) để tạo ra 3-xyano-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit (99,0% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,2, thời gian lưu = 0,89 phút.

Bước 2: Huyền phù metanol của Raney-Ni đã rửa được bổ sung vào 0,05M dung dịch đã loại khí chứa 3-xyano-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit (1,00 đương lượng) trong metanol. Hỗn hợp này được hyđro hóa dưới áp suất 60psi (0,41MPa) của hyđro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã loại khí được lọc. Dịch lọc được cô đến khô. Cặn được

tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 3-(aminometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA của nó (8,8% hiệu suất), chất rắn màu trắng.

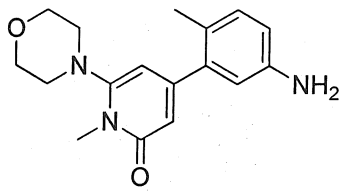
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,16 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 4,34 (s, 2 H) 6,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H).

LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

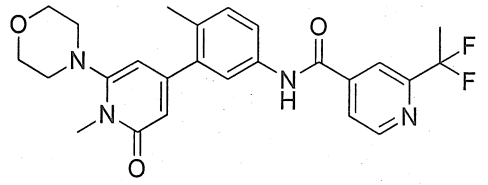
Ví dụ 471: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit

Tổng hợp 4-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-one



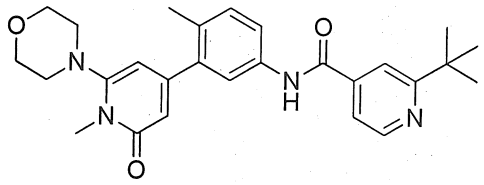
4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,00 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,50 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (8,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,2M dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-one (1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (heptan với 50% đến 100% etyl axetat gradien) để tạo

ra 4-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on (43,8% hiệu suất) ở dạng dầu màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,1, thời gian lưu = 0,44 phút.



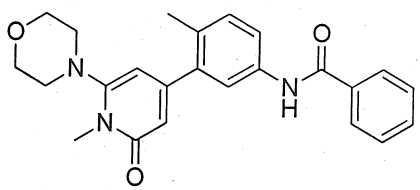
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,91 - 2,12 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,2, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 472: 2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



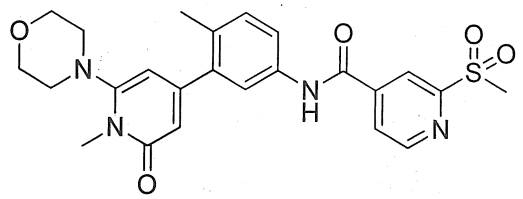
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 - 1,38 (m, 9 H) 2,16 - 2,27 (m, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 5,74 - 5,86 (m, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,71 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 473: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)benzamit



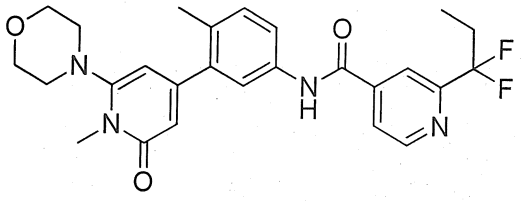
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 10,23 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 404,2, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 474: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



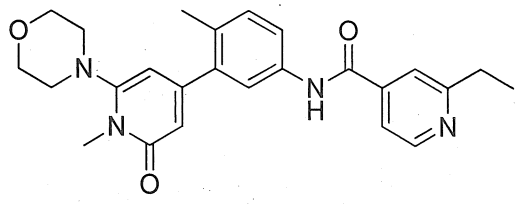
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,27 - 3,36 (m, 3 H) 3,40 - 3,50 (m, 3 H) 3,62 - 3,79 (m, 4 H) 5,81 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,57 - 10,91 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 475: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



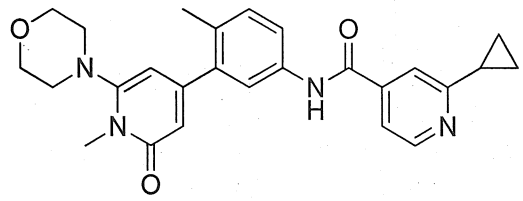
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,94 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,28 - 2,46 (m, 2 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s., 3H) 3,64 - 3,81 (m, 4 H) 5,82 (s, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,89 (d, *J*=4,70
Hz, 1 H) 10,56 - 10,72 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 476: 2-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



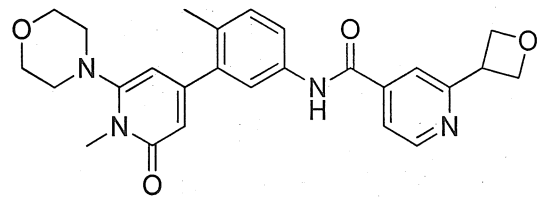
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,21 - 1,32 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,82 - 3,00 (m, 6 H) 3,46 (s., 3H) 3,73 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,67 - 8,78 (m, 1 H) 10,53 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 433,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 477: 2-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



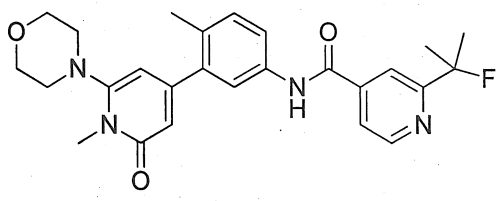
^{1}H (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,29 - 1,41 (m, 2 H) 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,45 - 2,58 (m, 1 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,95 - 4,04 (m, 4 H) 6,20 (s, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 8,75 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 445,1, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 478: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit



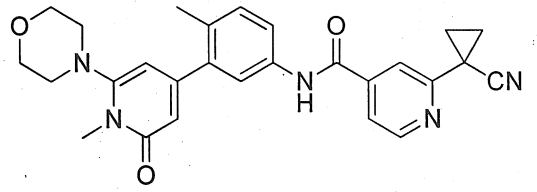
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,06 (s, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (br. s., 4 H) 4,56 (m, 1H) 6,14 (s, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 7,39 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,56 (br. s., 2 H) 7,76 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,0, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 479: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



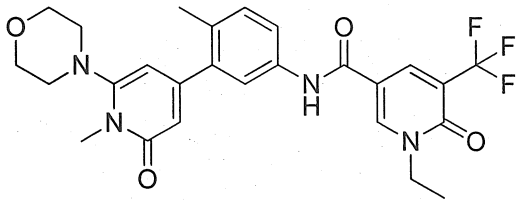
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,85 - 1,97 (m, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,73 (s, 3 H) 4,02 (br. s., 4 H) 6,35 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,1, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 480: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



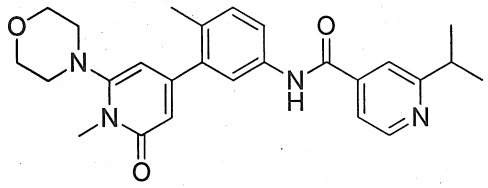
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 4 H) 5,80 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=4,89, 0,98 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 481: 1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



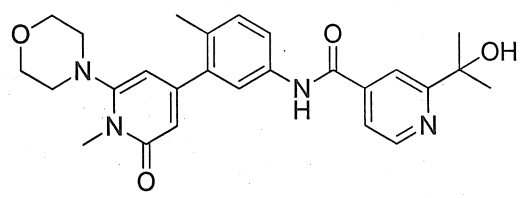
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=3,91 Hz, 4 H) 4,06 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 5,79 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,04 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 482: 2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



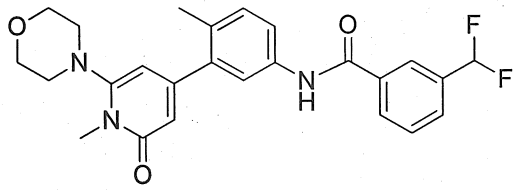
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,15 (spt, *J*=6,85 Hz, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,71 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,41 - 10,56 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 483: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



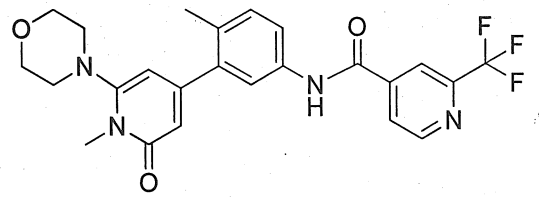
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,48 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,00 - 6,10 (m, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 1 H) 7,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 463,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 484: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)benzamit



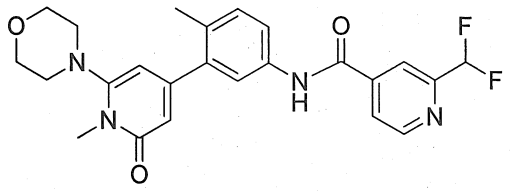
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,24 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,71 - 3,78 (m, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,96 - 7,31 (m, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 3 H) 7,77 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 2 H) 10,35 - 10,42 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 454,2, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ485: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



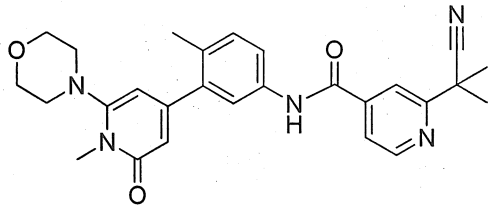
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,25 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,74 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 486: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



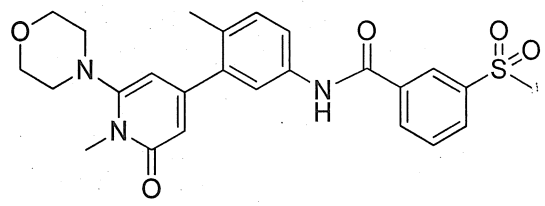
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,25 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,70 - 5,88 (m, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,83 - 7,23 (m, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 487: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



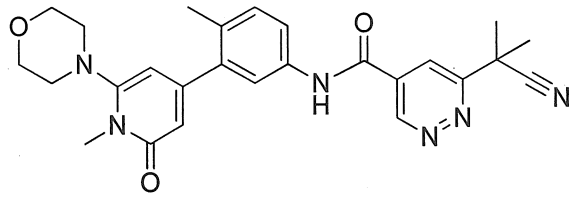
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 488: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



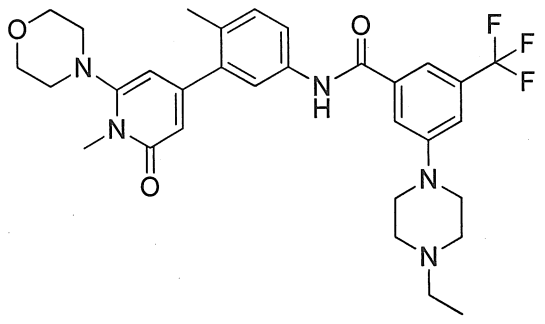
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,24 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,21 - 3,34 (m, 3 H) 3,39 - 3,48 (m, 3 H) 3,8 (br. s., 4 H) 5,74 - 5,88 (m, 1 H) 5,98 - 6,12 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 - 7,87 (m, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 1 H) 8,39 - 8,53 (m, 1 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,3, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 489: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,83 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,62 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

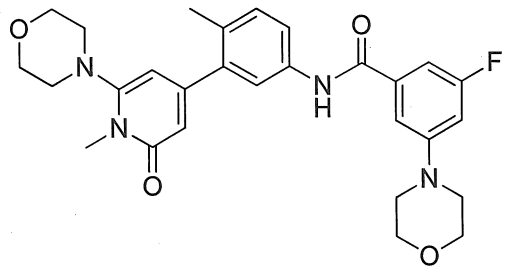
Ví dụ 490: 3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,25 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,06 - 3,15 (m, 4 H) 3,18 - 3,24 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,59 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H)

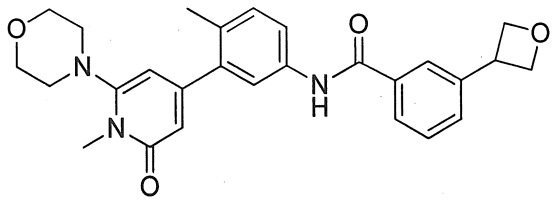
3,73 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 4,10 (d, *J*=9,78 Hz, 2 H) 5,80 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 6,04 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,65 - 7,80 (m, 3 H) 9,42 (br. s., 1 H) 10,36 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 584,3, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 491: 3-flo-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-morpholinobenzamit



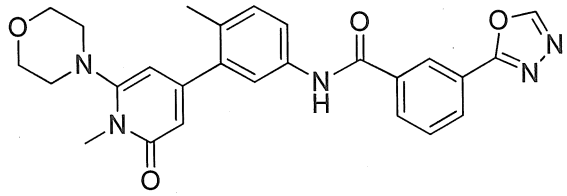
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,17 - 3,24 (m, 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,71 - 3,75 (m, 8 H) 5,79 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 6,04 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 1 H) 7,11 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 2 H) 7,61 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 507,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 492: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(oxetan-3-yl)benzamit



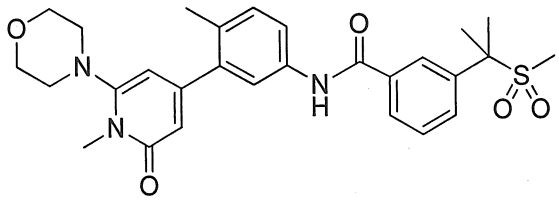
LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 493: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



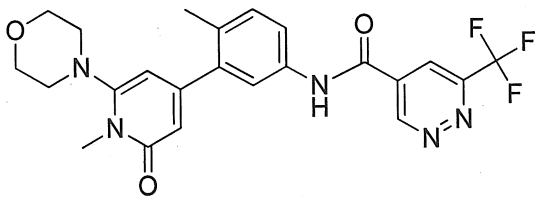
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,72 - 3,75 (m, 4 H) 5,81 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,06 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,17 - 7,36 (m, 1 H) 7,58 - 7,87 (m, 3 H) 8,16 - 8,28 (m, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,1, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 494: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit



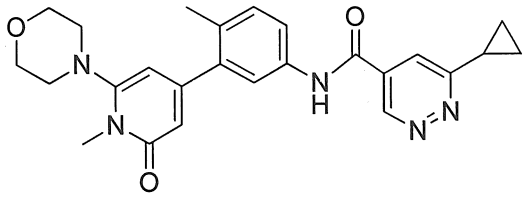
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 495: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



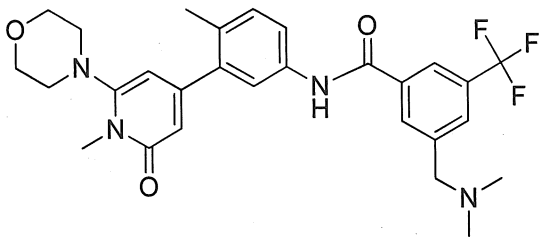
^{1}H NMR (500MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3H), 2,94 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H), 5,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 9,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,0, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 496: 6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,07 - 1,23 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,32 - 2,40 (m, 1 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 4 H) 5,79 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,04 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 497: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



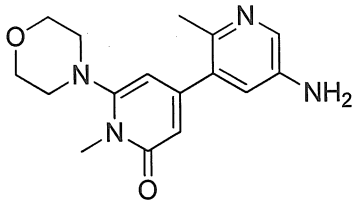
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,77 (br. s., 6 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,70 - 3,76 (m, 4 H) 4,43 - 4,49 (m, 2 H) 5,80 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,22,

1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

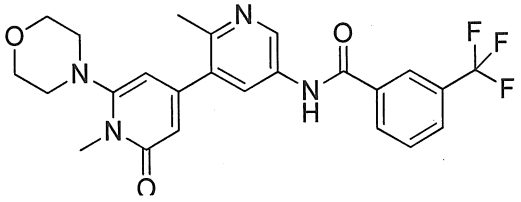
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 498: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

Tổng hợp 5-amino-1',2-đimetyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'(1'H)-on

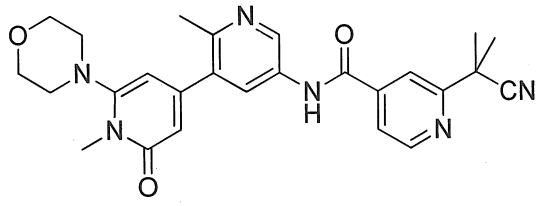


Tiếp theo việc điều chế tiền chất trong Ví dụ 471, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra 5-amino-1',2-đimetyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'(1'H)-on (60% hiệu suất) ở dạng cặn màu nâu sáng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,1, thời gian lưu = 0,35 phút.



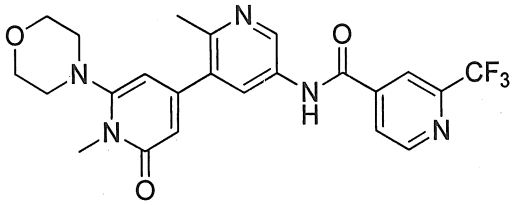
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,44 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 5,87 (d, *J*=1,56Hz, 1 H) 6,13 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,79 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,85 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,0, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 499: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



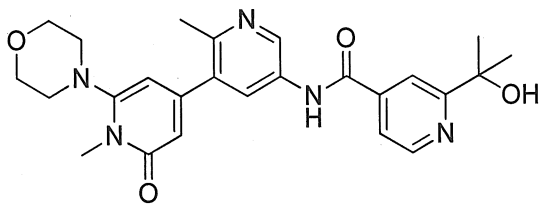
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,96 (br. s., 4 H) 3,47 (s, 3 H) 3,75 (br. s., 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 7,89 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 500: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



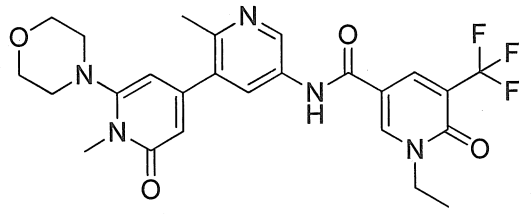
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 5,89 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,16 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,1, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 501: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



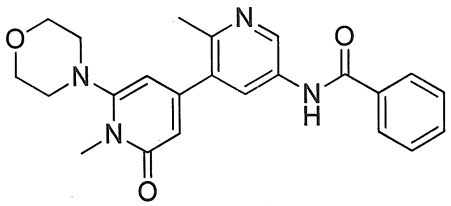
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,46 (s., 6 H) 2,52 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,38 - 3,50 (m, 3 H) 3,67 - 3,80 (m, 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,10 - 6,25 (m, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 1 H) 8,14 - 8,25 (m, 2 H) 8,65 - 8,77 (m, 1 H) 9,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464,1, thời gian lưu = 0,33 phút.

Ví dụ 502: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



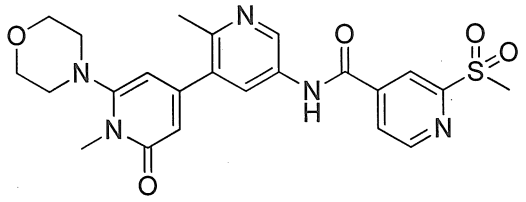
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,31 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,96 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,76 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 4,09 (quin, *J*=7,53 Hz, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,49 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 10,56 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,1, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 503: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



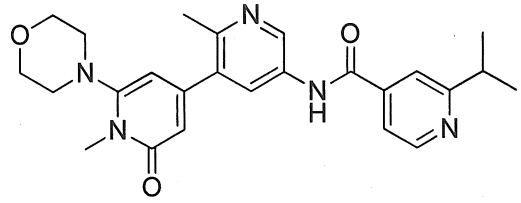
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,45 (br. s., 3 H) 2,90 (br. s., 4 H) 3,35 - 3,47 (m, 3 H) 3,69 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 5,86 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,12 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H) 7,93 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 8,10 - 8,20 (m, 1 H) 8,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 405,0, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 504: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



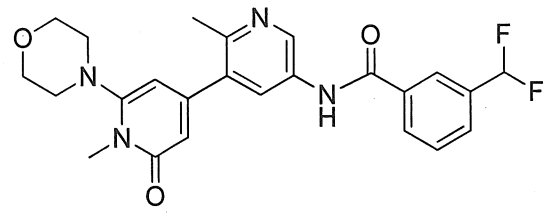
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,44 (br. s., 3 H) 2,90 (br. s., 4 H) 3,23 - 3,33 (m, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,69 (br. s., 4 H) 5,85 (s, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 11,06 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,0, thời gian lưu = 0,46 phút.

Ví dụ 505: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (d, *J*=6,65 Hz, 6 H) 2,52 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,16 (spt, *J*=6,72 Hz, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,1, thời gian lưu = 0,45 phút.

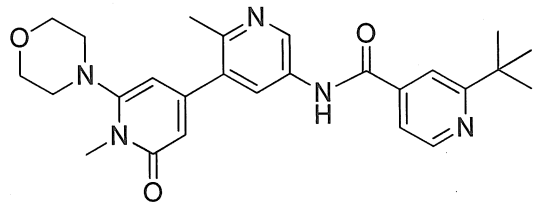
Ví dụ 506: 3-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,49 (br. s., 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,72 - 3,76 (m, 4 H) 5,90 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,11 - 6,21 (m, 1 H) 6,95 - 7,33 (m, 1 H)

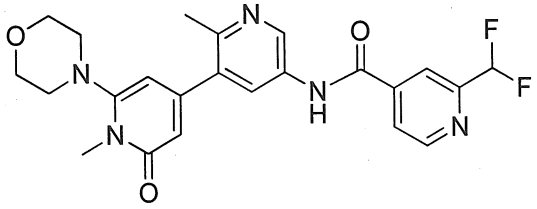
7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 3 H) 8,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,45 - 10,96 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 507: 2-(tert-butyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



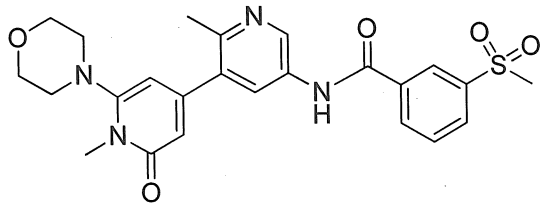
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,36 (s, 9 H) 2,50 (br. s., 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 5,90 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,17 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,68 - 8,80 (m, 1 H) 8,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,3, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 508: 2-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



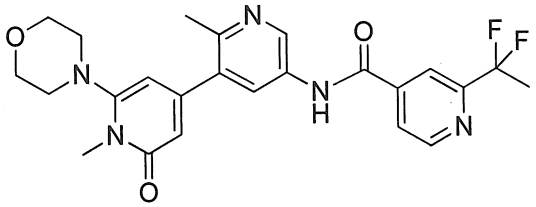
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,48 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 4 H) 5,89 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,16 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 6,90 - 7,27 (m, 1 H) 8,06 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,87 - 8,99 (m, 2 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,3, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 509: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



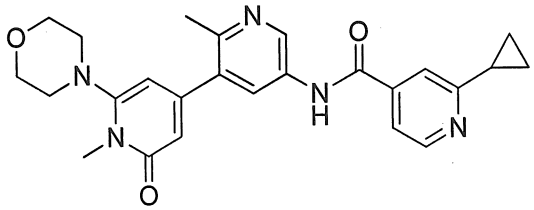
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,48 (s, 3 H) 2,91 (br. s., 4 H) 3,24 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,66 - 3,72 (m, 4 H) 5,85 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,12 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 2 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,91 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,3, thời gian lưu = 0,47 phút.

Ví dụ 510: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,4, thời gian lưu = 0,55 phút.

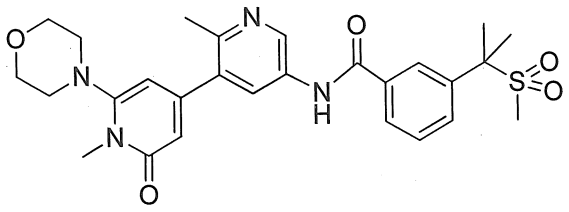
Ví dụ 511: 2-xyclopropyl-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,88 - 1,10 (m, 4 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 2,49 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 4 H) 5,89 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,15 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,96 Hz, 1

H) 8,60 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, thời gian lưu = 0,48 phút.

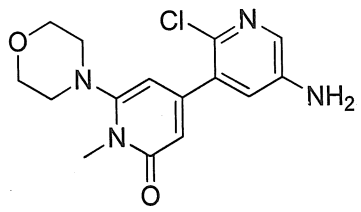
Ví dụ 512: N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,49 (s, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 2,89 - 3,00 (m, 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 5,90 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,16 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,08 - 8,18 (m, 2 H) 8,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

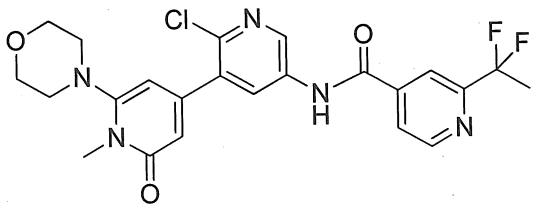
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Tổng hợp 5-amino-2-clo-1'-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'(1'H)-on. Tiếp theo việc điều chế theo Ví dụ 471 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra 5-amino-2-clo-1'-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'(1'H)-on thô (giả sử hiệu suất 100%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

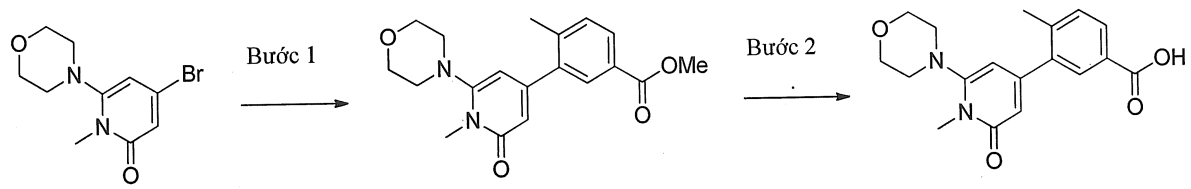


LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, thời gian lưu = 0,49 phút.

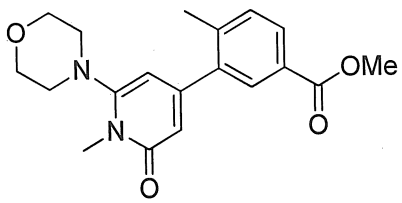
Ví dụ 513: N-(2-clo-1'-metyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,04 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 4 H) 5,95 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,22 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 490,2, thời gian lưu = 0,76 phút.



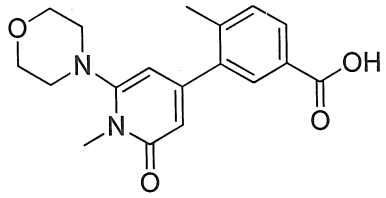
Bước 1: Tổng hợp metyl 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzoat



Metyl 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (1,10 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,50 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (8,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,20M dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,00 đương lượng) trong DME.

Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, cô để tạo ra metyl 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzoat thô (80,0% hiệu suất) ở dạng dầu màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 343,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

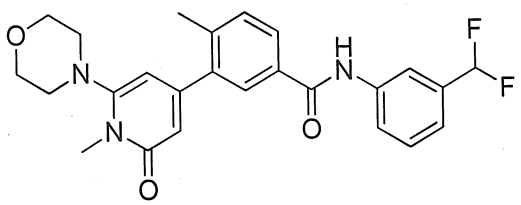
Bước 2: Tổng hợp 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)axitAxit benzoic



Lithi hyđroxit (2,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,20M dung dịch chứa metyl 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzoat (1,00 đương lượng) theo tỷ lệ 1:1 THF:nước. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch nước HCl và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra axit 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzoic thô ở dạng chất rắn màu trắng đục (63% hiệu suất). LCMS (*m/z*) (M+H) = 329,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

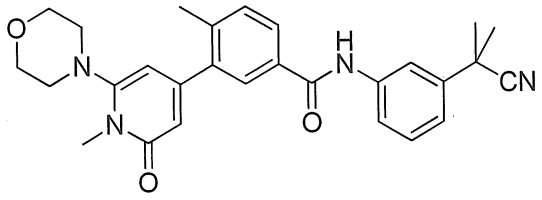
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 514: N-(3-(điflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzamit



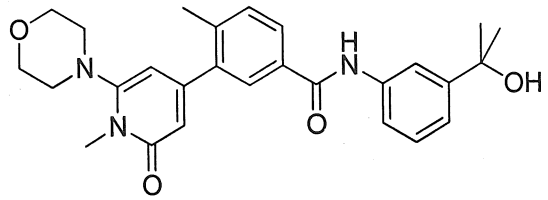
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 - 2,39 (m, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,63 - 3,85 (m, 4 H) 5,87 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,15 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,80 - 7,20 (m, 1 H) 7,27 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 454,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 515: N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzamit



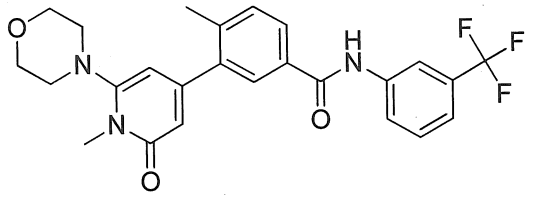
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 6 H) 2,34 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (t, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,87 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,39 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 10,30 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 516: N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzamit



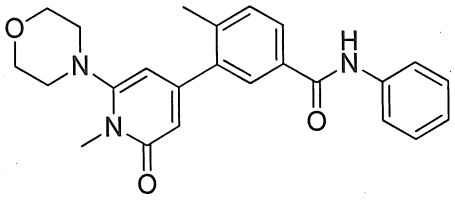
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (s, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,96 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,75 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,88 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 6,17 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 10,16 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,3, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 517: 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



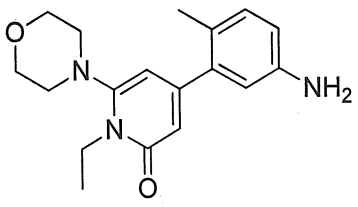
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,35 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 5,86 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,15 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,58 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J*=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,1, thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 518: 4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-N-phenylbenzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,34 (s, 3 H) 2,95 (br. s., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 4 H) 5,86 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 6,15 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 1 H) 7,33 (t, *J*=8,02 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 7,83 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,88 (dd, *J*=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 404,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

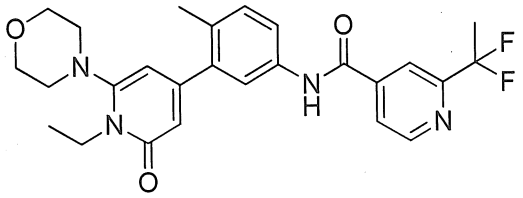
Tổng hợp 4-(5-amino-2-metylphenyl)-1-etyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on



Tiếp theo là việc điều chế 4-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp để tạo ra 4-(5-amino-2-metylphenyl)-1-etyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on (37,7 % hiệu suất) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314,2, thời gian lưu = 0,51 phút.

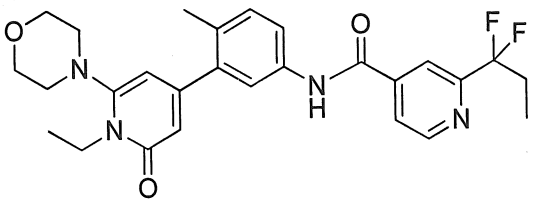
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 519: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,22 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,91 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,72 (br. s., 4 H) 4,08 (q, *J*=6,65 Hz, 2 H) 5,95 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,81 - 8,89 (m, 1 H) 10,57 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,0, thời gian lưu = 0,88 phút.

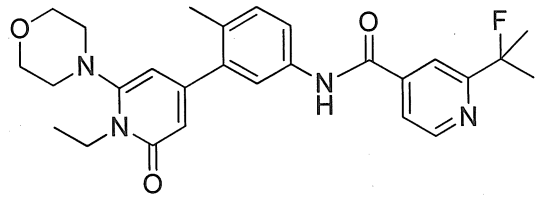
Ví dụ 520: 2-(1,1-đifloropropyl)-N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,22 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,91 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 3,72 (br. s., 4 H) 4,08 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 5,95 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,10 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,61 Hz,

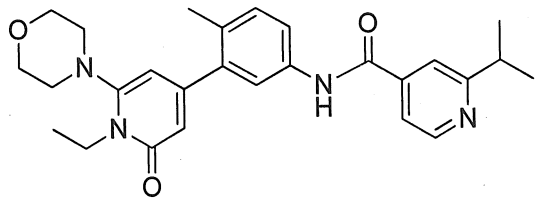
1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,87 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 521: N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,22 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,91 (t, *J*=4,11 Hz, 4 H) 3,72 (br. s., 4 H) 4,08 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 5,95 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,10 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 522: N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit

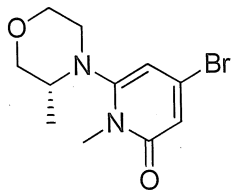


^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,19 - 1,28 (m, 9 H) 2,25 (s, 3 H) 2,85 - 2,95 (m, 4 H) 3,11 (dt, *J*=13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,72 (br. s., 4 H) 4,08 (d, *J*=6,65 Hz, 2 H) 5,94 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,09 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,58 - 7,79 (m,

4 H) 8,67 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

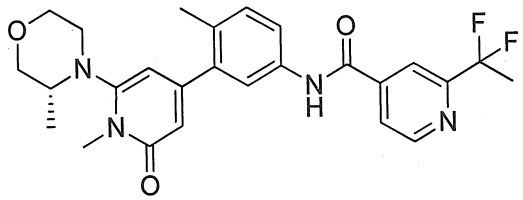
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 162 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Tổng hợp (R)-4-bromo-1-metyl-6-(3-metylmorpholino)pyriđin-2(1H)-on



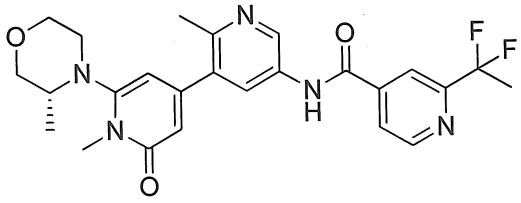
Tiếp theo là việc điều chế 4-bromo-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra (R)-4-bromo-1-metyl-6-(3-metylmorpholino)pyriđin-2(1H)-on (giả sử hiệu suất định lượng) ở dạng cặn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,8/288,8, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 523: (R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-(3-metylmorpholino)-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



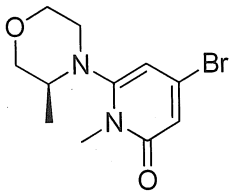
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,87 (d, *J*=5,87 Hz, 3 H) 2,00 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 3,08 (br. s., 1 H) 3,21 (br. s., 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 3,58 - 3,72 (m, 2 H) 3,77 (dd, *J*=10,96, 2,74 Hz, 1 H) 5,94 (br. s., 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H) 7,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 524: (R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-(3-metylmorpholino)-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 2,06 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,67 (dt, *J*=11,35, 5,67 Hz, 1 H) 3,16 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 3,23 - 3,32 (m, 1 H) 3,36 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 2 H) 3,82 (dd, *J*=10,76, 2,54 Hz, 1 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,21 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,91 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

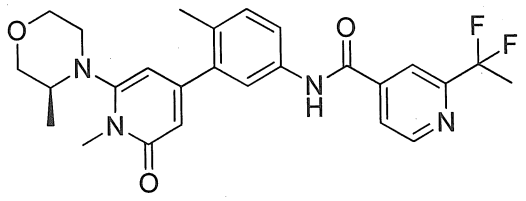
Tổng hợp (S)-4-bromo-1-metyl-6-(3-metylmorpholino)pyriđin-2(1H)-on



Tiếp theo là việc điều chế 4-bromo-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra (S)-4-bromo-1-metyl-6-(3-metylmorpholino)pyriđin-2(1H)-on (giả sử hiệu suất đinh lượng) ở dạng cặn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,8/288,8, thời gian lưu = 0,63 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 162 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

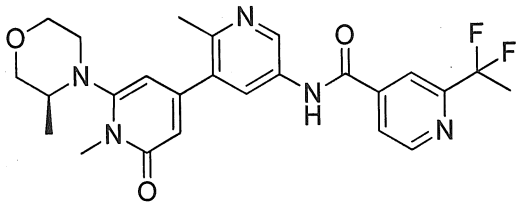
Ví dụ 525:(S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-(3-metylmorpholino)-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,92 (d, *J*=5,87 Hz, 3 H) 2,05 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 3,13 (br. s., 1 H) 3,26 (br. s., 1 H) 3,36 (br. s., 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 2 H) 3,82 (dd, *J*=10,96, 2,74 Hz, 1 H) 5,99 (br. s., 1 H) 6,12 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

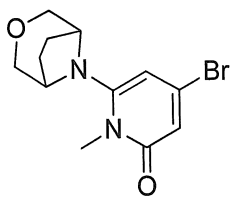
LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 526: (S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-(3-metylmorpholino)-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (d, *J*=5,87 Hz, 3 H) 2,06 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,61 - 2,71 (m, 1 H) 3,16 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 3,28 (br. s., 1 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 2 H) 3,82 (dd, *J*=11,15, 2,54 Hz, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,23 (s, 1 H) 8,05 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,92 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,99

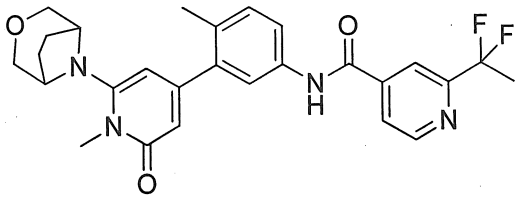
Tổng hợp 6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-4-bromo-1-metylpyriđin-2(1H)-on



Tiếp theo là việc điều chế 4-bromo-1-metyl-6-morpholinopyriđin-2(1H)-on bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra (S)-4-bromo-1-metyl-6-(3-metylmorpholino)pyriđin-2(1H)-on (36% hiệu suất). LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,0/301,0, thời gian lưu = 0,59 phút.

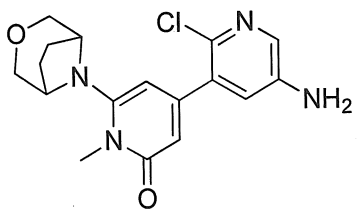
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 162 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 527: N-(3-(6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,90 (s, 4 H) 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,58 (d, *J*=10,17 Hz, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 4 H) 5,64 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,3, thời gian lưu = 0,86 phút.

Tổng hợp 5-amino-6'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-clo-1'-metyl-[3,4'-bipyriđin]-2'(1'H)-on:

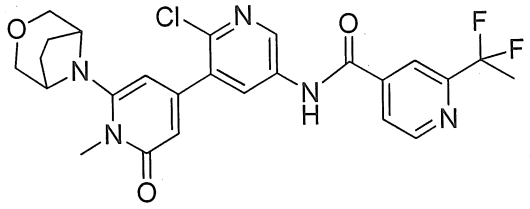


Tiếp theo là việc điều chế theo Ví dụ **527**, bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp để tạo ra 5-amino-6'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-clo-1'-metyl-

[3,4'-bipyriđin]-2'(1'H)-on (giả sử hiệu suất 100%) ở dạng cặn màu nâu sáng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 347,1, thời gian lưu = 0,53 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

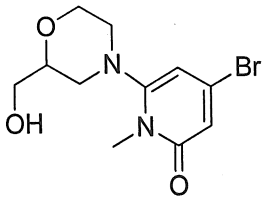
Ví dụ 528: N-(6'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-clo-1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (500MHz, <dmso>) δppm 1,90 (s, 3H), 2,03 (t, *J* = 19,1 Hz, 3H), 3,30 - 3,60 (m, 8H), 3,74 - 3,83 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,3, thời gian lưu = 0,81 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

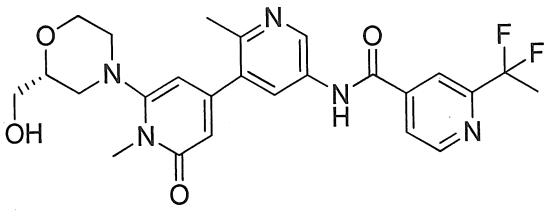
Tổng hợp 4-bromo-6-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)-1-metylpyriđin-2(1H)-on



Kali cacbonat (6,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-6-clo-1-metylpyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) và morpholin-2-ylmetanol (1,5 đương

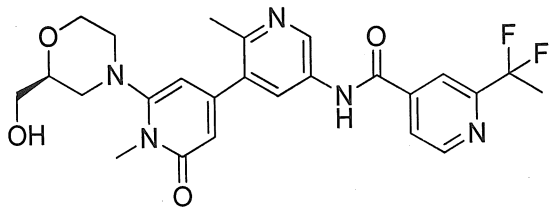
lượng) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 115°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước, và sau đó được chiết năm lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và tinh chế theo phương pháp sắc ký pha thường. Sản phẩm được rửa giải bằng 25% MeOH trong DCM. 4-bromo-6-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)-1-metylpyriđin-2(1H)-on được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273,0, thời gian lưu = 0,23 phút.

Ví dụ 529: (R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)-1',2-đimetyl-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,96 - 2,11 (m, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,53 (m, 2 H) 2,63 - 2,68 (m, 1 H) 2,75 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 3,10 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 3,16 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,56 - 3,74 (m, 2 H) 3,88 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 5,86 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,13 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,79 - 8,93 (m, 2 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

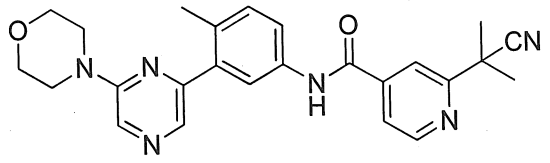
Ví dụ 530: (S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)-1',2-đimetyl-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,04 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 1 H) 2,62 - 2,66 (m, 1 H) 2,69 - 2,81 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,61 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 3,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 3,88 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 5,86 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,13 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,79 - 8,93 (m, 2 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

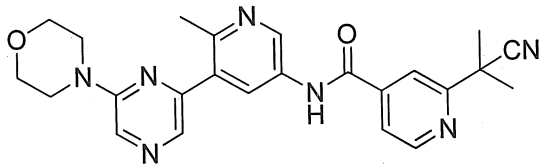
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 118 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 531: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrazin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 3,60 - 3,71 (m, 4 H) 3,78 - 3,87 (m, 4 H) 7,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,2, thời gian lưu = 0,94 phút.

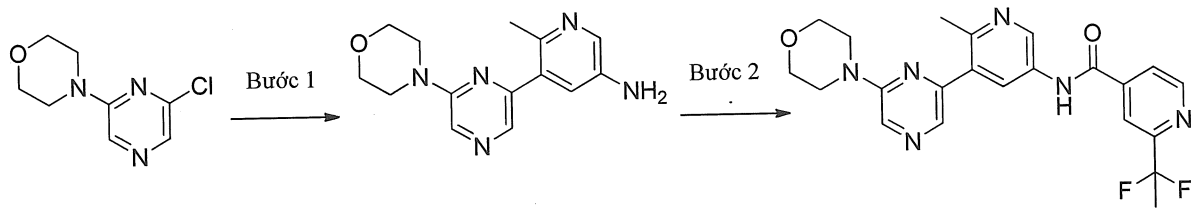
Ví dụ 532: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,81 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,90 (m, 4 H) 7,87 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,09 - 8,20 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H)

8,66 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 533: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



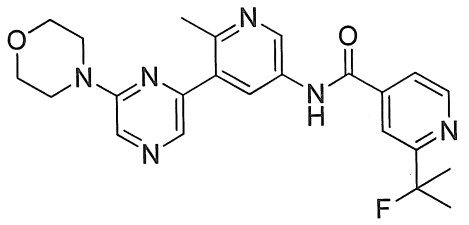
Bước 1: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,1 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clopyrazin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DME (0,2M), tiếp theo là dung dịch natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong bình vi sóng trong thời gian 10 phút. Được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 10% metanol trong etyl axetat. Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-amin với hiệu suất 74%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 272,0, thời gian lưu = 0,41 phút.

Bước 2: EDC (1,2 đương lượng), HOAt (1,2 đương lượng) và axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-amin trong DMF (0,1M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Sau khi hoàn thành, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế thông qua phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 2-(1,1-

đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 39%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,64 - 3,74 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 8,03 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 441,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

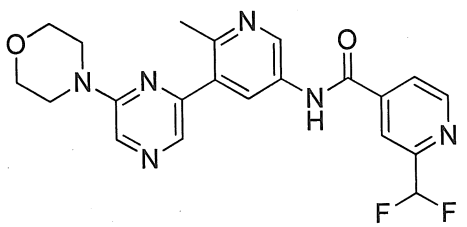
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 533 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 534: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



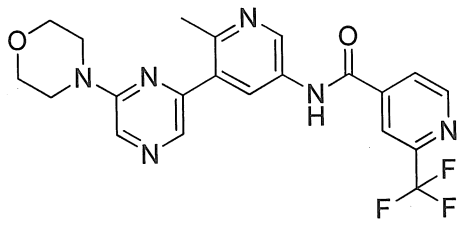
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,66 - 1,82 (m, 6 H) 2,84 (s, 3 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 3,78 - 3,87 (m, 4 H) 7,84 (dd, *J*=4,89, 1,76 Hz, 1 H) 8,11 - 8,21 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 437,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 535: 2-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



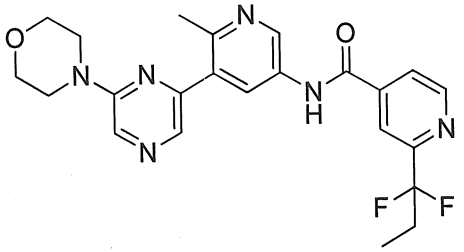
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,85 (s, 3 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 6,64 - 7,08 (m, 1 H) 8,08 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,74 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 9,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 427,1, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 536: N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



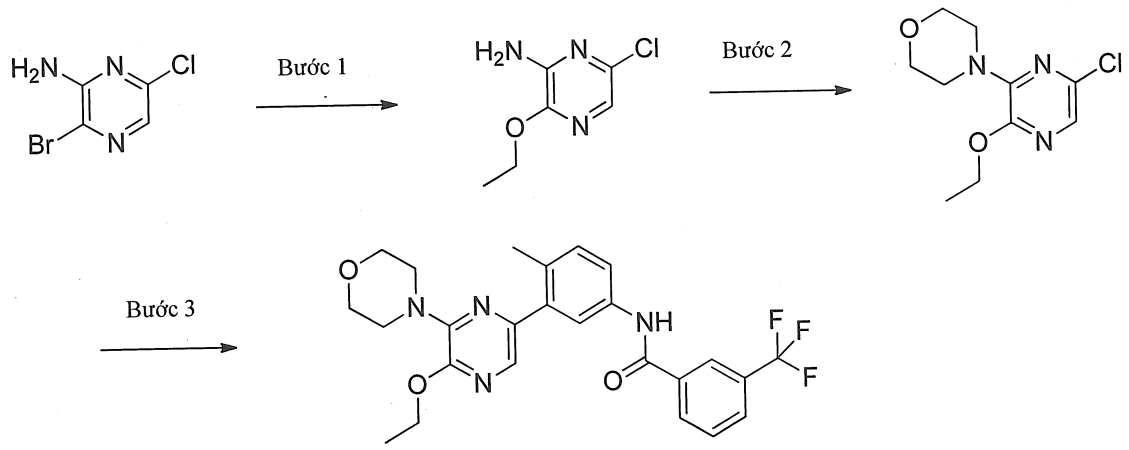
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 8,10 (s, 1 H) 8,16 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,47 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 445,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 537: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit

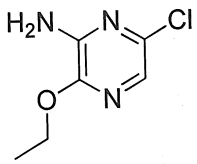


1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (t, J=7,43 Hz, 3 H) 2,39 (td, J=16,63, 7,43 Hz, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 3,59 - 3,73 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 8,03 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,35 (s, 2 H) 8,68 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,87 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 538: N-(3-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit

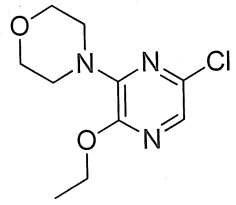


Bước 1: Tổng hợp 6-clo-3-etoxypyrazin-2-amin



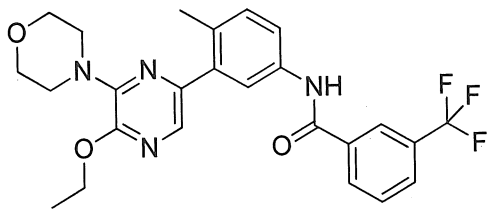
Natri etoxit, 21% trọng lượng trong etanol (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,5M dung dịch chứa 3-bromo-6-clopyrazin-2-amin (1,00 đương lượng) trong etanol. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 6-clo-3-etoxypyrazin-2-amin ở dạng chất rắn màu quả đào với 82,0% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 174,0, thời gian lưu = 0,65 phút.

Bước 2: Tổng hợp 4-(6-clo-3-etoxypyrazin-2-yl)morpholin



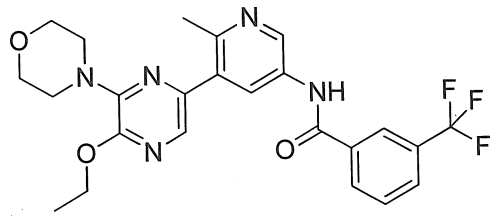
6-clo-3-etoxypyrazin-2-amin (1,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,6M dung dịch chứa NaH, 60% chất phân tán (3,00 đương lượng) trong DMF ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ môi trường. Bis(2-brometyl) ete (1,50 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 80°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được rót vào nước và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và làm khô trong không khí để tạo ra 4-(6-clo-3-etoxypyrazin-2-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu vàng với 43,4% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 244,0, thời gian lưu = 0,93 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 118 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

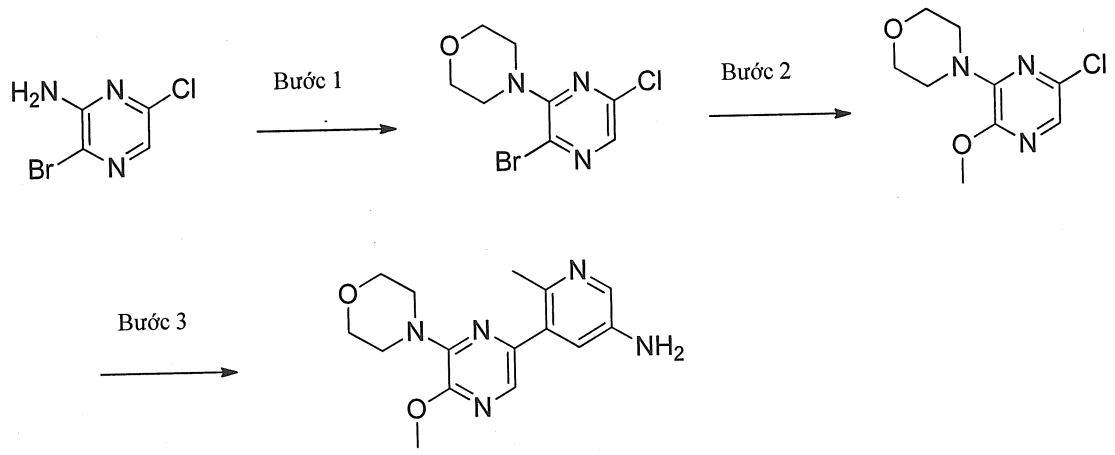


^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,46 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,48 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, thời gian lưu = 1,13 phút.

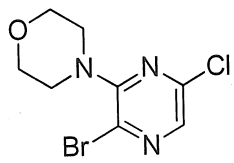
Ví dụ 539: N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,61 - 3,70 (m, 4 H) 3,81 - 3,87 (m, 4 H) 4,54 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,80 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

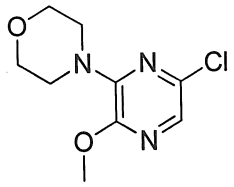


Bước 1: Tổng hợp 4-(3-bromo-6-clopyrazin-2-yl)morpholin



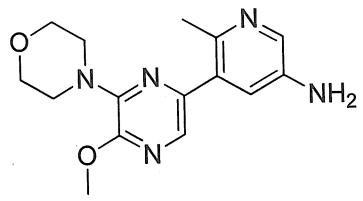
6-clo-3-etoxypyrazin-2-amin (1,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,6M dung dịch chứa NaH, 60% chất phân tán (3,00 đương lượng) trong DMF ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ môi trường. Bis(2-brometyl) ete (1,50 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 60°C và khuấy trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 4-(3-bromo-6-clopyrazin-2-yl)morpholin thô ở dạng dầu màu vỏ dà với hiệu suất 100%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 277,8/279,8, thời gian lưu = 0,82 phút.

Bước 2: Tổng hợp 4-(6-clo-3-metoxypyrazin-2-yl)morpholin



Natri metoxit (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,3M dung dịch chứa 4-(3-bromo-6-clopyrazin-2-yl)morpholin (1,00 đương lượng) trong metanol. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được cô đến một nửa thể tích ban đầu của nó và rót vào 4 thể tích nước. Chất kết tủa thu được gom bằng cách lọc chân không và làm khô trong không khí để tạo ra 4-(6-clo-3-metoxypyrazin-2-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu vàng với 76,0% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 230,0, thời gian lưu = 0,80 min

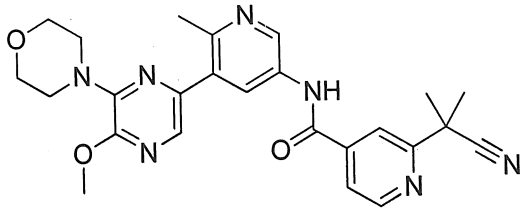
Bước 3: Tổng hợp 5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-amin



6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,00 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,15M dung dịch chứa 4-(6-clo-3-metoxypyrazin-2-yl)morpholin (1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng 2:1 DCM:MeOH và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (etyl axetat with 5% metanol) để tạo ra 5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (44,7 % hiệu suất) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 302,0, thời gian lưu = 0,51 phút.

Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ **539** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

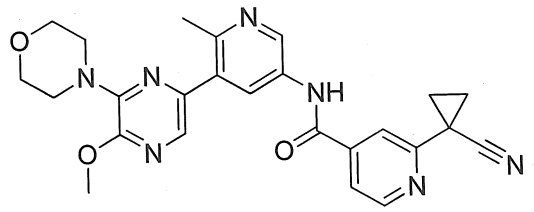
Ví dụ 540: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,86 (s, 3 H) 3,60 - 3,70 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,90 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,16 (s,

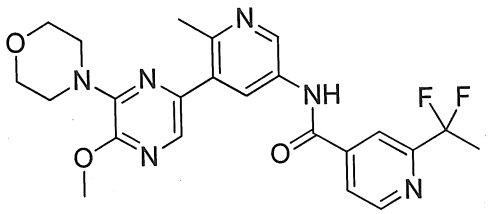
1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 541: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



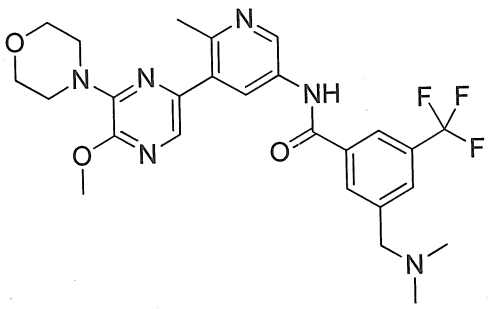
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 4 H) 2,85 (s, 3 H) 3,60 - 3,68 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,79 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 542: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



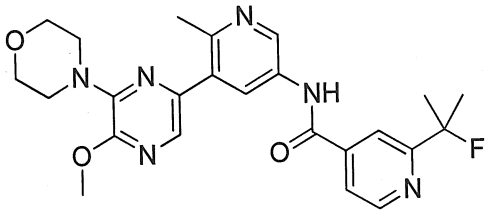
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,07 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,92 (s, 1 H) 8,04 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,2, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 543: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit



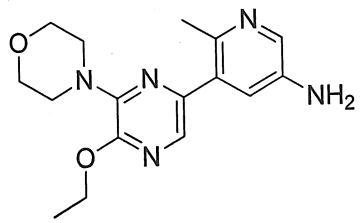
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,60 - 3,67 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,07 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,1, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 544: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,69 - 1,82 (m, 6 H) 2,86 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 4 H) 3,81 - 3,88 (m, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 7,86 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 467,2, thời gian lưu = 0,71 phút.

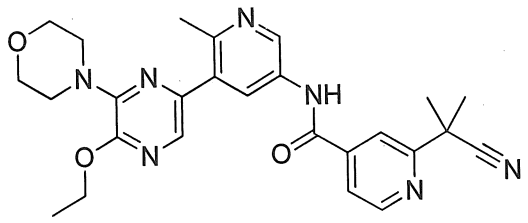
Tổng hợp 5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-amin



Tiếp theo là việc điều chế theo **Ví dụ 539** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra 5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (68,3% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 316,1, thời gian lưu = 0,59 phút.

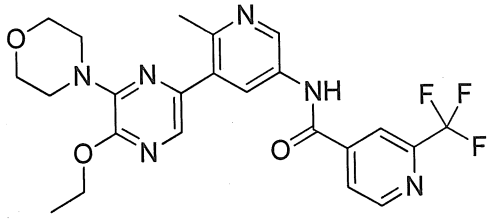
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ **539** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 540: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



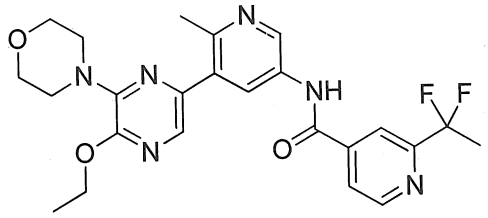
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,83 (s, 3 H) 3,61 - 3,72 (m, 4 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 541: N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



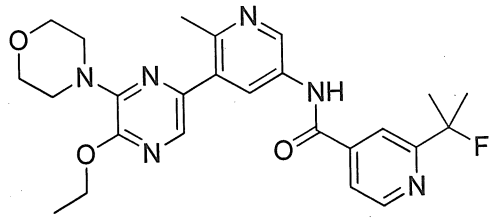
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,60 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,66 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,1, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 542: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,07 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,58 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,04 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

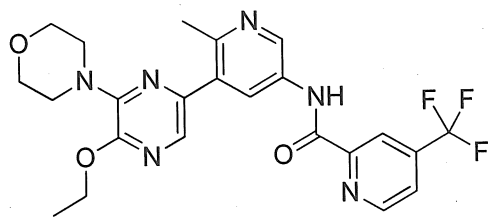
Ví dụ 543: N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,76 (m, *J*=1,00 Hz, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 3,58 - 3,73 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d,

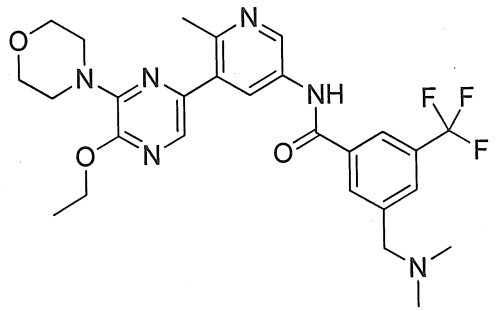
J=5,09 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 481,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 544: N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



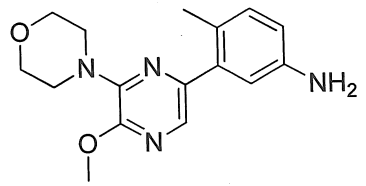
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,49 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,60 - 3,73 (m, 4 H) 3,77 - 3,92 (m, 4 H) 4,54 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 545: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit



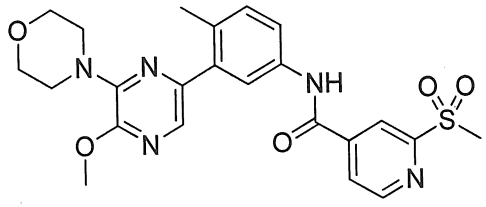
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,60 - 3,70 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,48 - 4,60 (m, 4 H) 7,88 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,57 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,15 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 545,3, thời gian lưu = 0,67 phút.

Tổng hợp 3-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-4-metylanilin



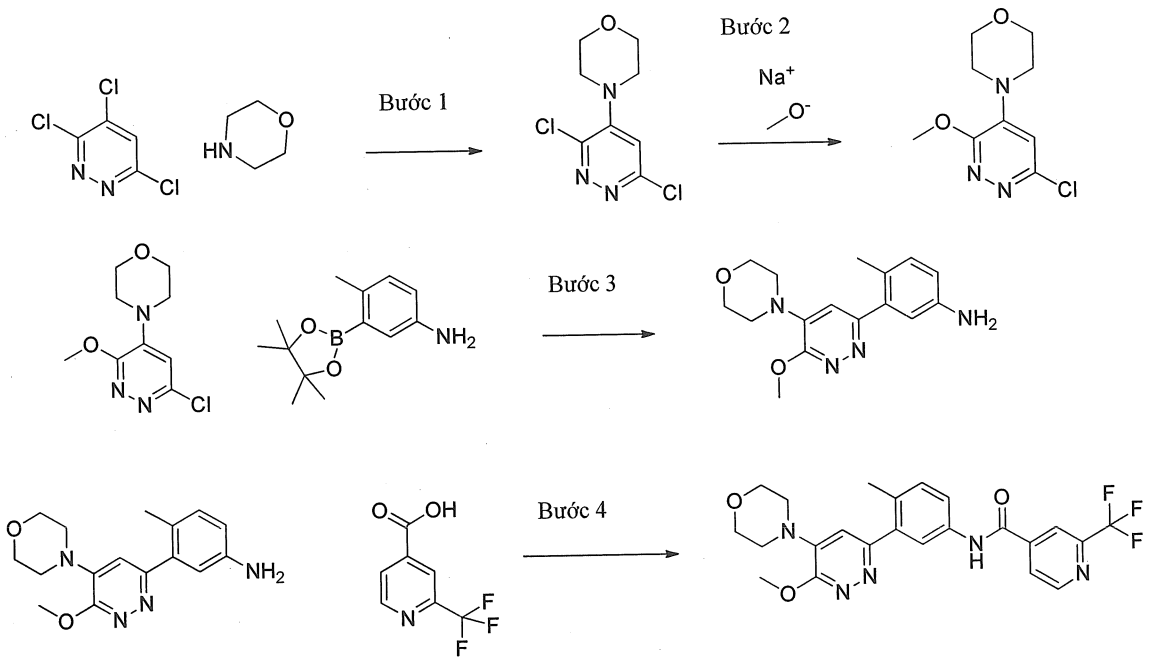
Tiếp theo là việc điều chế theo **Ví dụ 539** bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp tạo ra 3-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-4-metylanilin (88,0% hiệu suất) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,0, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 546: N-(3-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) ™ ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,51 - 3,67 (m, 4 H) 3,77 - 3,90 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,93 (d, J=5,09 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,0, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 547: N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

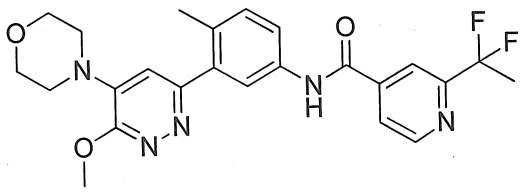
Bước 2: Natri metoxit (2,0 đương lượng) được bổ sung từng phần vào bình chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong MeOH (0,43M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được phân chia trong nước muối/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm một lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đến khô và cặn được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 60% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-metoxypyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với 71% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 230, thời gian lưu = 0,44 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-metoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong DME (0,12 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ trong bể ở nhiệt độ 110°C, qua đêm. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng hệ thống pha đảo có 0% đến 40% axetonitril trong nước. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô cho đến khi thể tích nhỏ của dung môi được loại bỏ và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin với 78% hiệu suất.

LCMS (*m/z*) (M+H) = 301, thời gian lưu = 0,38 phút.

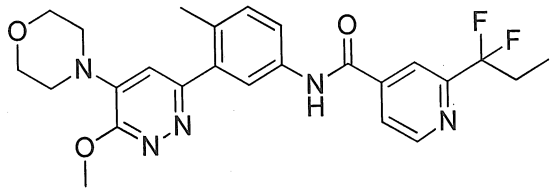
Bước 4: DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng), axit 2-(triflometyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) trong DMF (0,07 M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đến khô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 33%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 8 H) 4,07 (s, 3 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,44 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,18 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,99 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 548: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



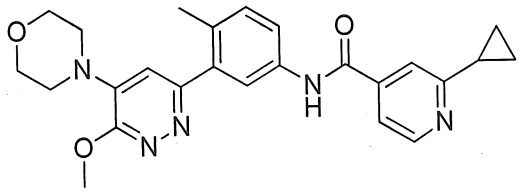
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,95 - 2,11 (m, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 8 H) 4,07 (s, 3 H) 7,29 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 549: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ 0,93 (t, J=7,43 Hz, 4 H) 1,21 (s, 2 H) 2,27 (s, 4 H) 2,79 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 3,73 (br. s., 5 H) 4,07 (s, 4 H) 7,41 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 7,89 (br. s., 1 H) 8,01 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,89 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,75 (br. s., 1H). LCMS (m/z) (M+H) = 484, thời gian lưu = 0,74 phút.

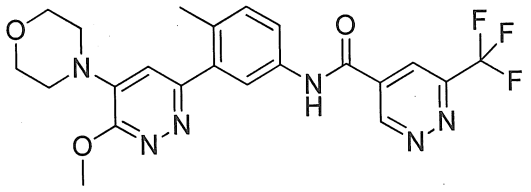
Ví dụ 550: 2-xyclopropyl-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,87 - 1,11 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 3,74 (d, J=4,70 Hz, 8 H) 4,00 - 4,11 (m, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1

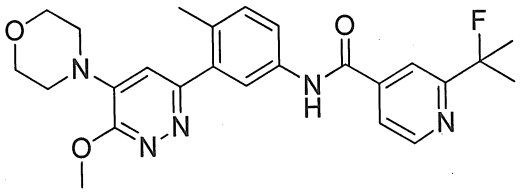
H) 7,55 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,79 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 446, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 551: N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



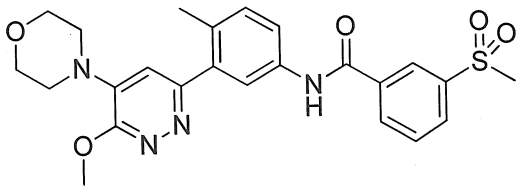
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 7 H) 4,07 (s, 3 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,46 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,91 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 552: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



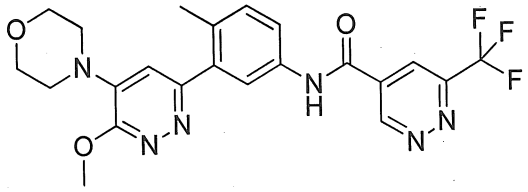
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,70 - 3,90 (m, 8 H) 4,01 - 4,12 (m, 3 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 466, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 553: N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



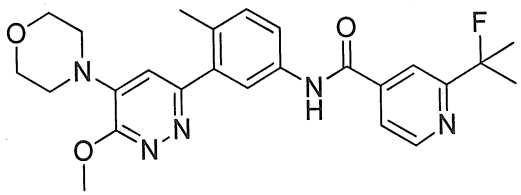
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 7 H) 4,07 (s, 3 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,15 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 554: N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 7 H) 4,07 (s, 3 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,46 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,91 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475, thời gian lưu = 0,76 phút.

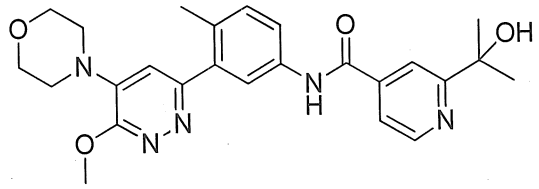
Ví dụ 555: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,70 - 3,90 (m, 8 H) 4,01 - 4,12 (m, 3 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 -

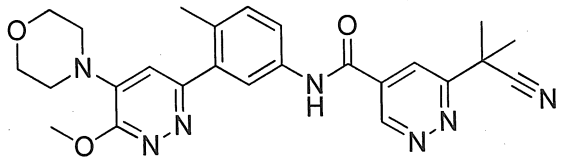
7,85 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 466, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 556: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



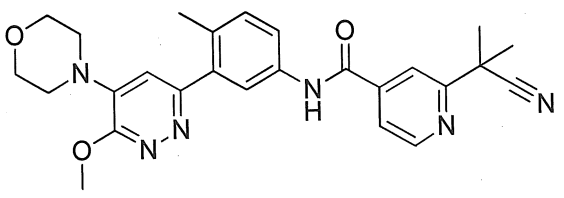
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 - 1,52 (m, 7 H) 2,26 (s, 3 H) 4,03 - 4,12 (m, 4 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 557: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



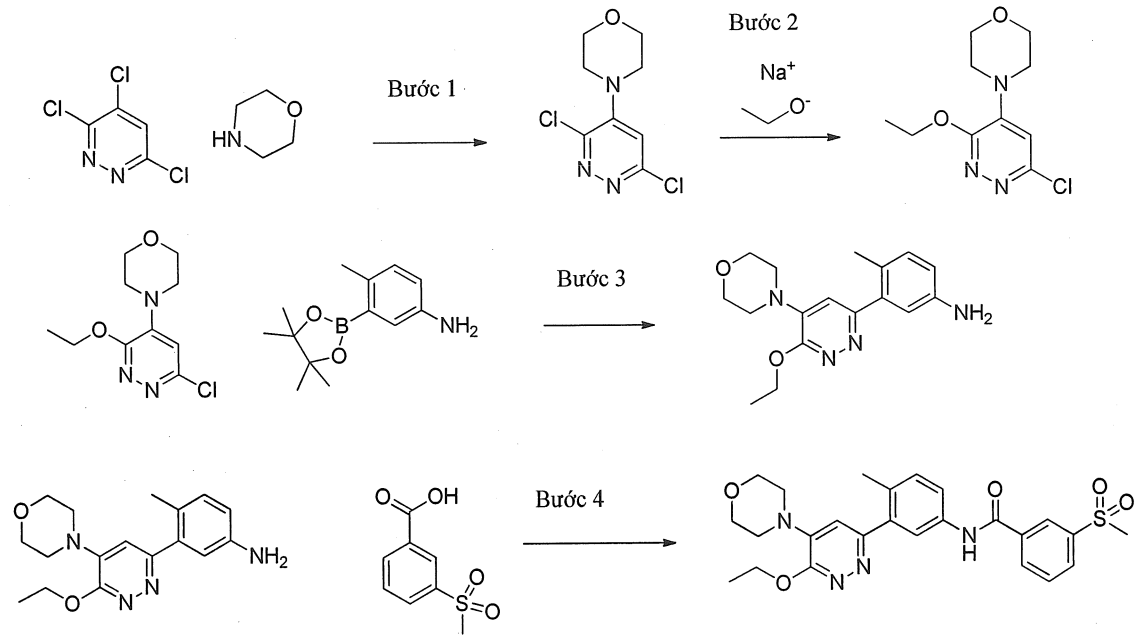
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,84 (s, 12 H) 2,27 (s, 8 H) 2,31 (br. s., 1 H) 3,73 (br. s., 15 H) 4,04 - 4,10 (m, 8 H) 7,26 (br. s., 1 H) 7,45 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,88 (br. s., 1 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,63 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,90 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 558: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,18 - 2,32 (m, 3 H) 3,62 - 3,88 (m, 7 H) 3,99 - 4,15 (m, 3 H) 7,30 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 559: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

Bước 2: Natri etoxit 21% trong etanol (1,4 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,23M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong

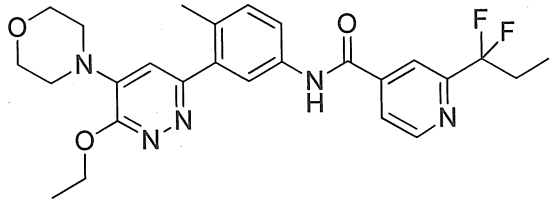
chân không và sản phẩm thô được phân chia trong nước muối/EtOAc. Lớp hữu cơ được cô đến khô và cặn được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel. Bằng cách sử dụng 0% đến 40% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với hiệu suất 48%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 246, thời gian lưu = 0,36 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 (2M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong DME (0,11 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình phản ứng này được tăng nhiệt độ trong bể ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng hệ thống pha đảo có 0% đến 40% axetonitril trong nước. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô cho đến khi thể tích nhỏ của dung môi được loại bỏ và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin với hiệu suất 62%. LCMS (m/z) (M+H) = 315, thời gian lưu = 0,44 phút.

Bước 4: DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng), axit 3-(metylsulfonyl)benzoic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) trong DMF (0,07 M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đến khô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 53%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (d, J=3,52 Hz, 3 H) 2,26 (br. s., 4 H) 3,63 - 3,91 (m, 8 H) 4,36 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 2 H) 7,94 (br. s., 1 H) 8,14 (d, J=6,65

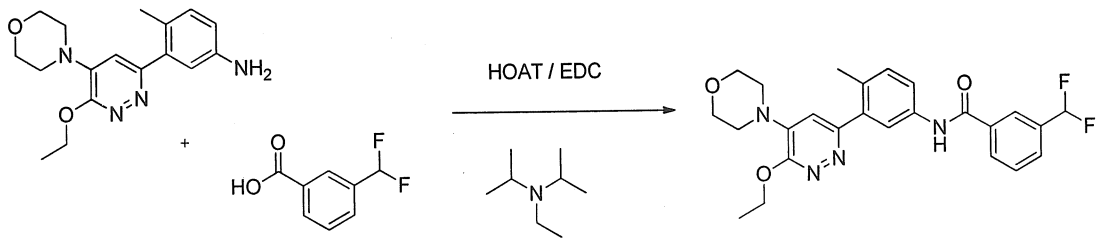
Hz, 1 H) 8,27 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 8,46 (br. s., 1 H) 10,69 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 560: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,82 - 0,99 (m, 3 H) 1,34 - 1,51 (m, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 3,71 - 3,77 (m, 4 H) 3,81 (br. s., 3 H) 4,48 (q,J=7,04 Hz, 2 H) 7,32 (br. s., 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,89 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498, thời gian lưu = 0,78 phút.

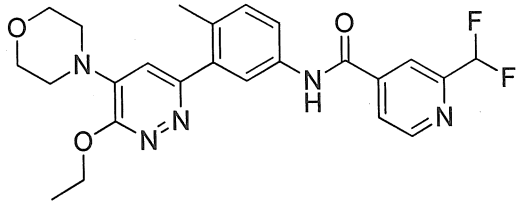
Ví dụ 561: Tổng hợp 3-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)benzamit



5-(6-Etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,1 đương lượng), và axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,106M) ở nhiệt độ phòng. Bazơ Hunig (2,2 đương lượng) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 3-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-

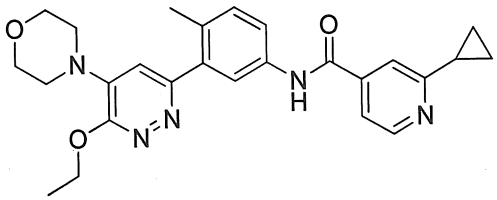
morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)benzamit với 47% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (s, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (br. s., 2 H) 4,48 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 6,94 - 7,33 (m, 2 H) 7,40 (d, J=8,61 Hz, 1H) 7,62 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,94 (br. s., 1 H) 8,07 - 8,20 (m, 2 H) 10,55 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 562: Tổng hợp 2-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



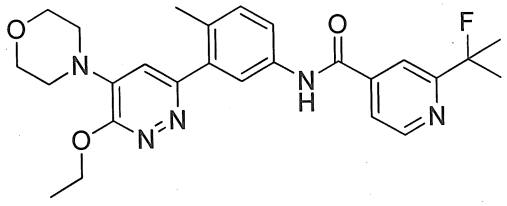
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (br. s., 3 H) 4,48 (q, J=7,04 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,29 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,04 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,2, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 563: Tổng hợp 2-xyclopropyl-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



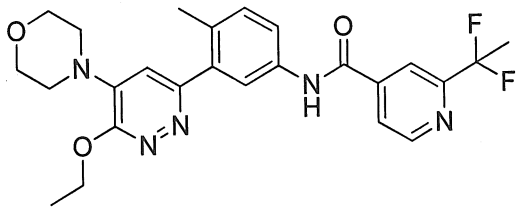
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,92 - 1,08 (m, 1 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 3,74 (br. s., 1 H) 4,48 (q, J=6,78 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 2 H) 7,93 (br. s., 1 H) 8,57 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,58 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 564: Tổng hợp N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



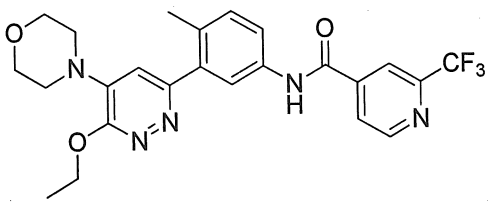
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 1,59 - 1,76 (m, 2 H) 2,26 (s, 1 H) 3,68 - 3,89 (m, 3 H) 4,48 (q, J=7,04 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,63 - 8,88 (m, 1 H) 10,58 - 10,79 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 565: Tổng hợp 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



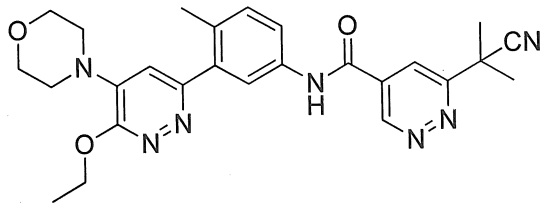
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,04 (t, J=19,17 Hz, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 4,48 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 2 H) 7,91 (br. s., 2 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 2 H) 8,17 (s, 2 H) 8,80 - 9,01 (m, 2 H) 10,65 - 10,87 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 566: : Tổng hợp N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



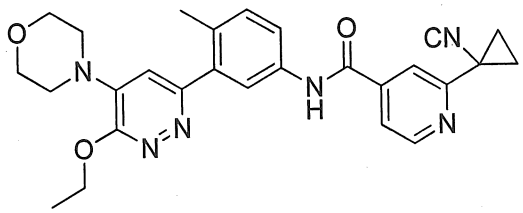
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 4 H) 2,22 (s, 4 H) 3,69 (br. s., 10 H) 4,43 (q, J=6,91 Hz, 3 H) 7,23 (br. s., 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,13 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,94 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 567: Tổng hợp 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



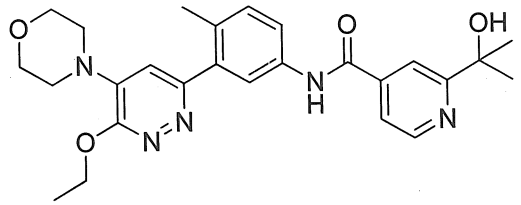
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (s, 1 H) 1,84 (s, 2 H) 2,27 (s, 1 H) 3,73 (br. s., 1 H) 4,49 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 - 7,95 (m, 2 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,63 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 10,78 - 10,95 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 568: Tổng hợp 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



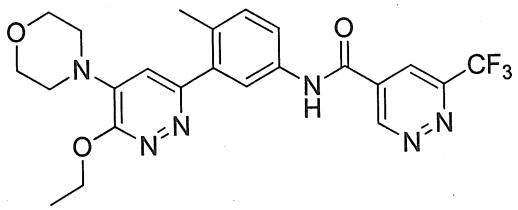
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 4,48 (q, J=7,04 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 8,02 (m, 5 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 569: Tổng hợp N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



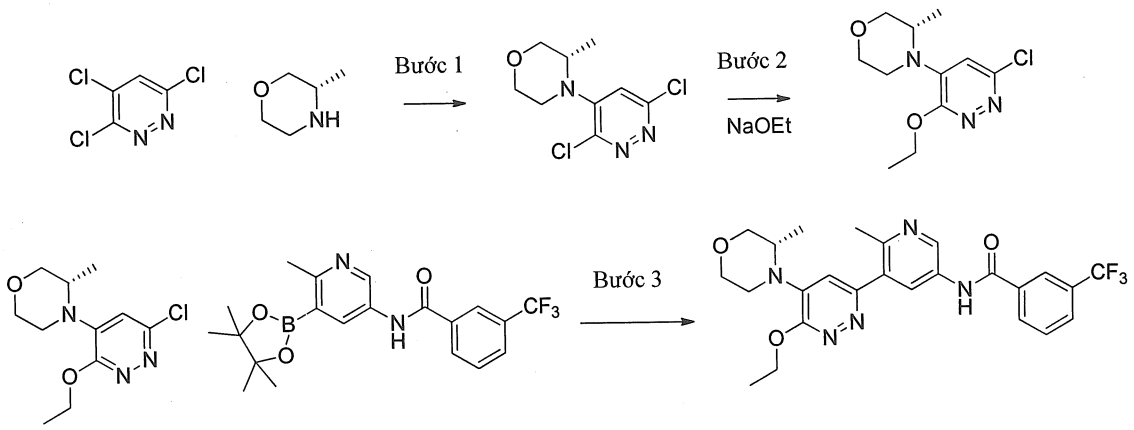
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,37 - 1,55 (m, 12 H) 2,26 (s, 4 H) 3,71 - 3,78 (m, 9 H) 3,86 (br. s., 7 H) 4,47 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,55 - 10,85 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 478,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 570: Tổng hợp N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 5 H) 2,27 (s, 5 H) 3,74 (br. s., 10 H) 4,38 - 4,63 (m, 3 H) 7,25 (br. s., 1 H) 7,45 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,55 - 8,78 (m, 2 H) 9,90 (d, J=1,57 Hz, 2 H) 10,99 (s, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,1, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 571: Tổng hợp (S)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



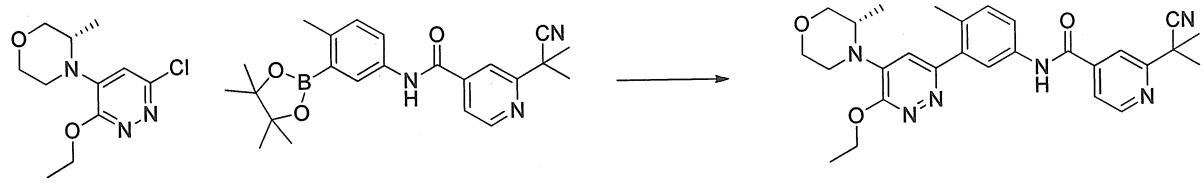
Bước 1: Hỗn hợp gồm 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng), (S)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), và bazơ Hunig (1,1 đương lượng) trong NMP (2,73M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn mà kết tủa được gom bằng cách lọc và làm khô trong không khí để tạo ra (S)-4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 62%. LC/MS (*m/z*) = 247,9 (MH^+), thời gian lưu = 0,63 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm (S)-4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng) và 21% trọng lượng natri etoxit trong etanol (2,0 đương lượng) trong 1,5 :1 etanol và nước được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (S)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin được phân tách ở dạng muối TFA với 55% hiệu suất. LC/MS (*m/z*) = 258,0 (MH^+), thời gian lưu = 0,59 phút.

Bước 3: Hỗn hợp gồm (S)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), Na_2CO_3 (2 M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong DME (0,203M) được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng

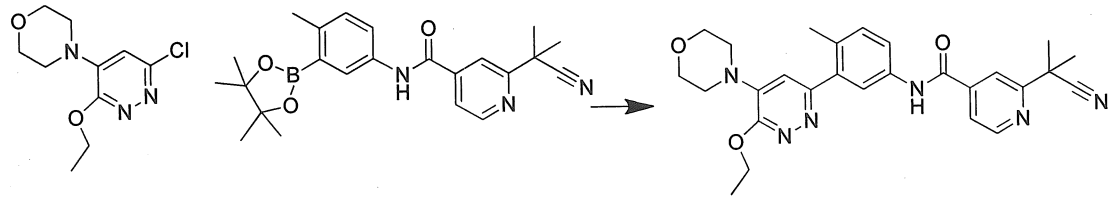
cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (S)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 32%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,31 (d, J=6,65 Hz, 5 H) 1,43 (t, J=6,85 Hz, 5 H) 3,69 (d, J=1,57 Hz, 4 H) 3,91 (d, J=9,78 Hz, 2 H) 4,36 - 4,64 (m, 3 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,81 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,24 - 8,39 (m, 3 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 572: Tổng hợp (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



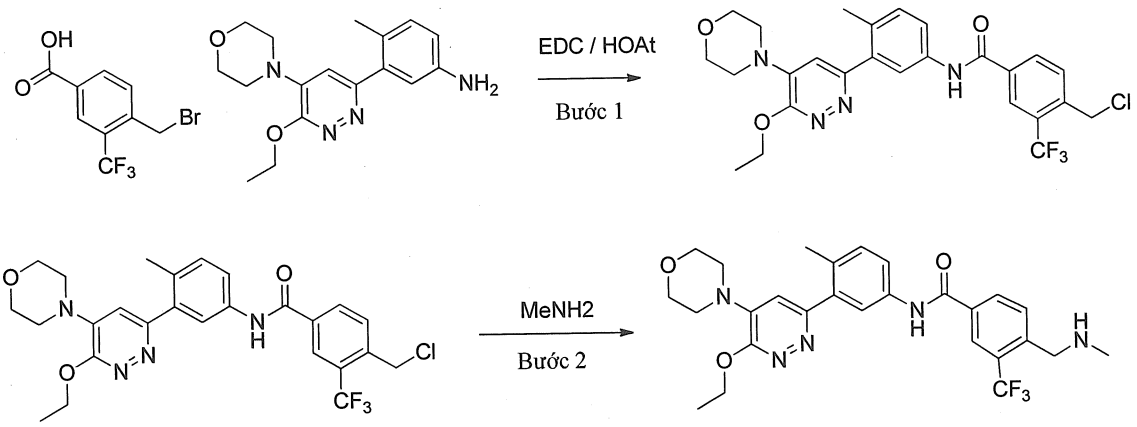
Hỗn hợp gồm (S)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng), Na2CO3 (2M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong DME (0,058 M) được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit được phân ly ở dạng muối TFA với hiệu suất 11%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,32 (br. s., 2 H) 1,43 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,05 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,50 - 3,63 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,89 (br. s., 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 2 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,76 - 7,93 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 573: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) và dung dịch Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) trong DME (0,04 M) và hệ thống này được sục nitơ. Bình này được đậy kín và được đặt trong lò vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân chia trong EtOAc/H2O. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết ngược lại hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit trong 25% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,32 - 1,49 (m, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 7 H) 2,27 (s, 3 H) 3,65 - 3,78 (m, 5 H) 4,52 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,94 (br. s., 1 H) 7,32 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,85 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487, thời gian lưu = 0,73 phút.

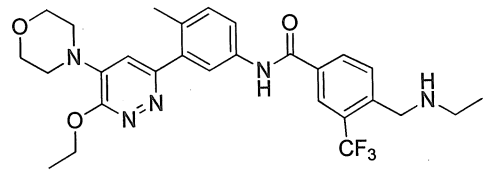
Ví dụ 574: Tổng hợp N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,1 đương lượng), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (1,1 đương lượng) và axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,181M) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 4-(clometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 68%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 535,1, thời gian lưu = 1,02 phút.

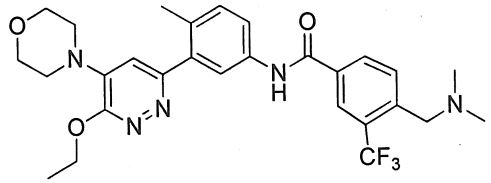
Bước 2: 4-(clometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2M amoniac trong metanol (0,028M). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 58%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (t, J=7,04 Hz, 6 H) 2,26 (s, 6 H) 2,36 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 2,71 (br. s., 6 H) 3,74 (br. s., 7 H) 4,38 (br. s., 4 H) 4,44 - 4,59 (m, 4 H) 7,16 (br. s., 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 2 H) 7,83 - 7,94 (m, 1 H) 8,35 (br. s., 1 H) 8,94 - 9,22 (m, 3 H) 10,50 - 10,74 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 575: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-((etylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit



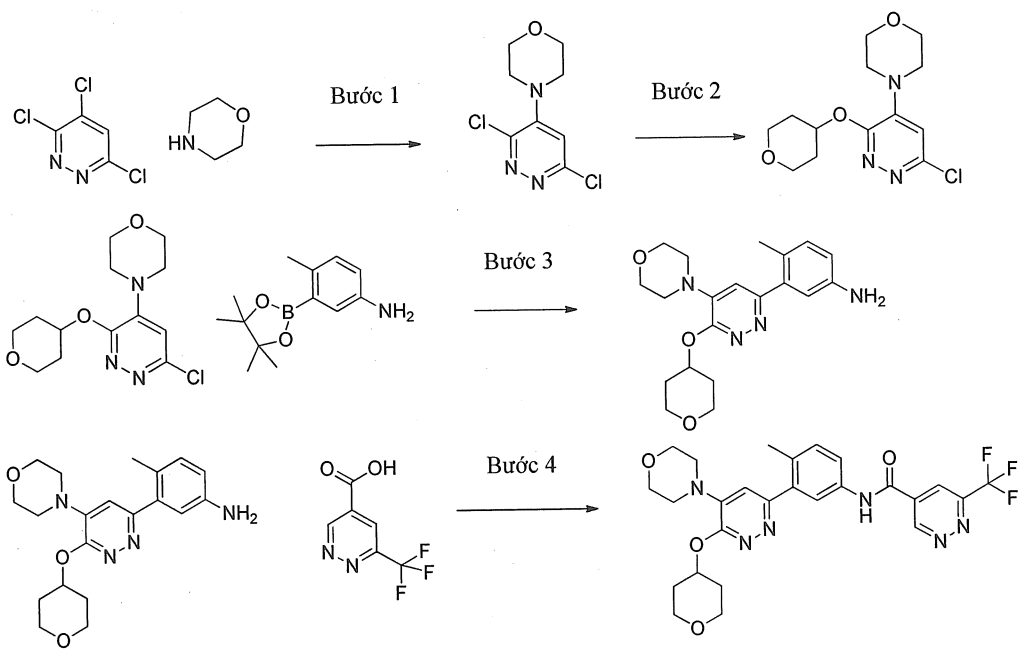
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 1,25 (t, J=7,24 Hz, 10 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 8 H) 2,26 (s, 8 H) 2,36 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 2,74 - 2,90 (m, 1 H) 3,13 (dd, J=11,93, 6,46 Hz, 1 H) 3,74 (br. s., 2 H) 4,38 (br. s., 1 H) 4,49 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 2 H) 7,40 (d, J=8,22 Hz, 3 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 3 H) 7,85 - 7,98 (m, 6 H) 8,35 (d, J=3,91 Hz, 6 H) 8,86 - 9,12 (m, 5 H) 10,66 (br. s., 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 576: 4-((đimetylamino)metyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,38 (t, J=6,85 Hz, 1 H) 2,22 (s, 1 H) 2,46 - 2,55 (m, 1 H) 2,77 (br. s., 1 H) 3,69 (br. s., 1 H) 4,35 - 4,60 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,33 (br. s., 4 H) 10,48 - 10,74 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,1, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 577: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



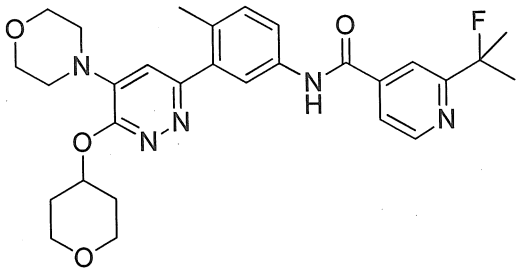
Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

Bước 2: NaH (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tetrahyđro-2H-pyran-4-ol (1,7 đương lượng) và 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong THF (0,3M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO4. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 40% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với hiệu suất 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300, thời gian lưu = 0,54 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 (2M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong DME (0,11 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ vào bể trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế cột silicagel bằng cách sử dụng DCM với 5% MeOH trong DCM để tạo ra 4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)anilin với hiệu suất 77%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 371, thời gian lưu = 0,43 phút.

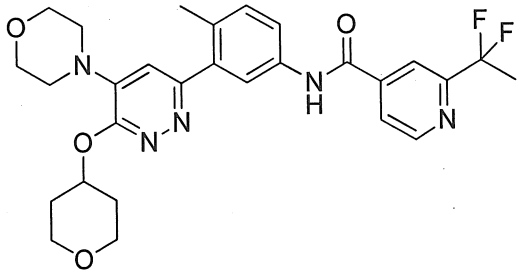
Bước 4: DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)anilin (1,0 đương lượng), 6-(triflometyl)pyriđazin-4-axit carboxylic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) trong DMF (0,05M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit ở dạng muối TFA với 55% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,71 - 1,91 (m, 2 H) 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 2,21 - 2,33 (m, 3 H) 3,67 - 3,90 (m, 10 H) 5,25 - 5,44 (m, 1 H) 7,29 (br. s., 1 H) 7,46 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,90 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 545, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 578: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



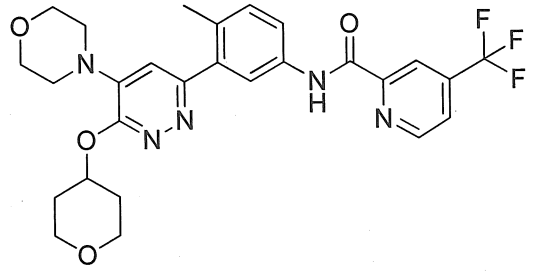
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,61 - 1,74 (m, 6 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 2,21 - 2,31 (m, 3 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 536, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 579: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



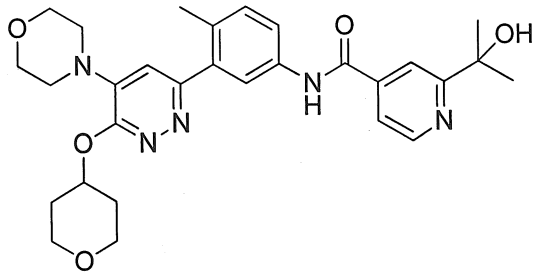
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,68 - 1,83 (m, 3 H) 1,94 (s, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 5,19 - 5,38 (m, 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,96 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,83 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 540, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 580: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



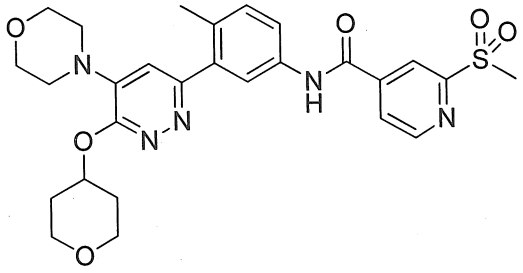
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,77 (d, J=8,61 Hz, 3 H) 2,03 (br. s., 3 H) 2,23 (s, 4 H) 3,53 (t, J=8,22 Hz, 3 H) 5,31 (br. s., 1 H) 7,26 (br. s., 1 H) 7,37 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (br. s., 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,98 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,91 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 544, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 581: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



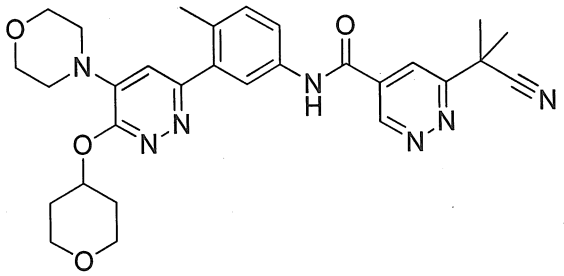
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,41 - 1,50 (m, 7 H) 1,75 - 1,91 (m, 2 H) 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,58 (ddd, J=11,35, 7,83, 3,13 Hz, 2 H) 5,33 (dt, J=7,43, 3,72 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 534, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 582: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



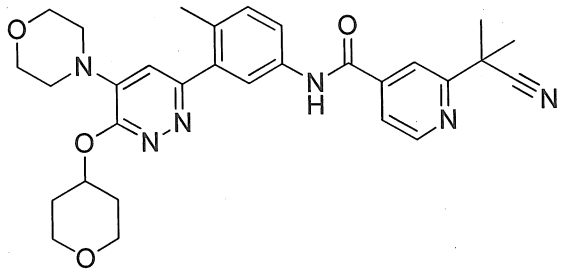
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 2,10 (dt, J=6,65, 3,33 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,34 (s, 4 H) 3,72 - 3,88 (m, 10 H) 5,35 (br. s., 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,20 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 554, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 583: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



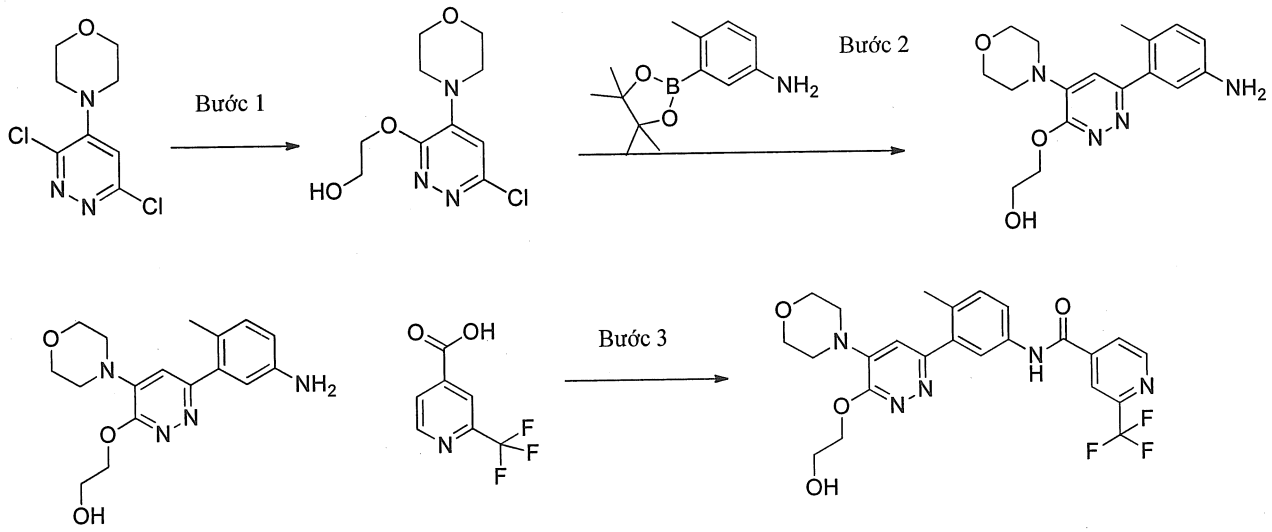
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,67 - 1,92 (m, 9 H) 1,97 - 2,15 (m, 2 H) 2,18 - 2,35 (m, 4 H) 3,65 - 3,90 (m, 7 H) 5,38 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,88 (br. s., 1 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,63 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,88 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 544, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 584: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,21 (s, 1 H) 1,66 - 1,83 (m, 9 H) 1,97 (s, 2 H) 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 4,01 (q, J=7,04 Hz, 1 H) 5,41 - 5,58 (m, 1 H) 6,95 (br. s., 1 H) 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,85 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 585: N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



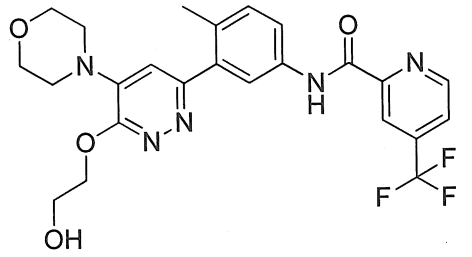
Bước 1: Natri hyđrua (60% chất phân tán dầu, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và etan-1,2-điol (3,0 đương lượng) trong THF (0,14M) trong khí quyển nitơ và phản ứng được tăng nhiệt độ đến 60°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi hoàn thành, giảm nhiệt độ đến

nhiệt độ phòng và tôi bằng cách bổ sung nước. Được chiết ba lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Nguyên liệu thô được nghiền trong DCM và chất kết tủa được lọc. Phân ly 2-((6-clo-4-morpholinopyriđazin-3-yl)oxy)etanol ở dạng sản phẩm mong muốn với 51% hiệu suất ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (m/z) (M+H) = 260,0, thời gian lưu = 0,39 phút.

Bước 2: 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,2 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,10 đương lượng), và 2M Na_2CO_3 (3,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch 2-((6-clo-4-morpholinopyriđazin-3-yl)oxy)etanol (1,0 đương lượng) trong DME (0,2 M). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút. Được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha nước được chiết 3 lần bằng etyl axetat, các chất hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan tiếp theo là 10% metanol trong EtOAc. Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra 2-((6-(5-amino-2-metylphenyl)-4-morpholinopyriđazin-3-yl)oxy)etanol với hiệu suất 39%. LCMS (m/z) (M+H) = 331,0, thời gian lưu = 0,35 phút.

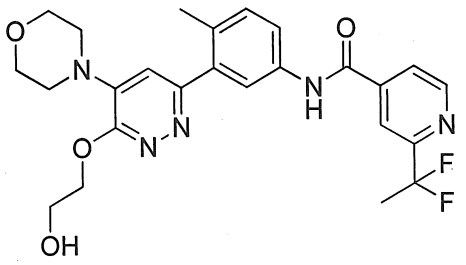
Bước 3: Axit 2-(triflometyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) và EDC (1,0 đương lượng) và HOAt (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((6-(5-amino-2-metylphenyl)-4-morpholinopyriđazin-3-yl)oxy)etanol (1,0 đương lượng) trong DMF (0,06M). Dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Được lọc thông qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp trong vài ngày để tạo ra N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit với hiệu suất 21%. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,81 - 3,90 (m, 4 H) 3,94 - 4,08 (m, 6 H) 4,51 - 4,63 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,48 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,92 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 504,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 586: N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



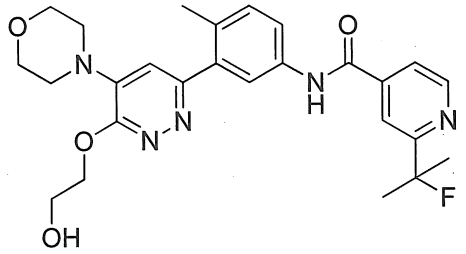
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,78 - 3,90 (m, 4 H) 3,95 - 4,08 (m, 6 H) 4,49 - 4,61 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,48 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,97 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 504,2, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 587: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



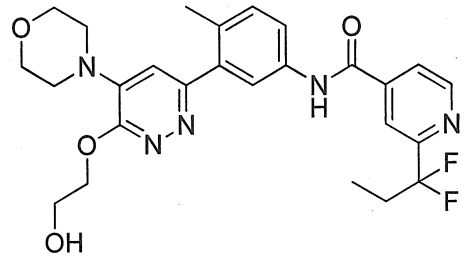
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,03 (t, J=18,78 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,77 - 3,90 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 6 H) 4,48 - 4,62 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,47 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 500,1, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 588: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



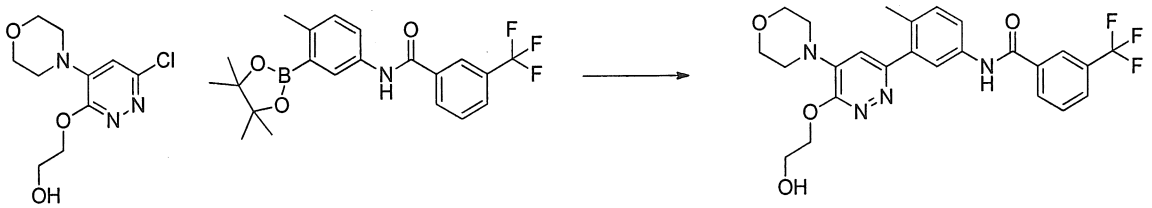
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,62 - 1,83 (m, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 3,95 - 4,07 (m, 6 H) 4,49 - 4,65 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,47 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,62 - 7,79 (m, 2 H) 7,97 - 8,10 (m, 2 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,2, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 589: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



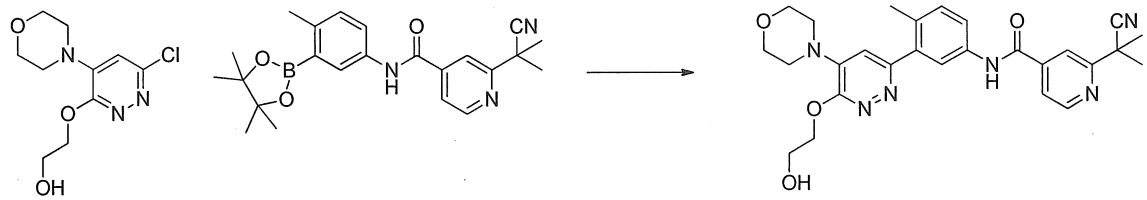
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,00 (t, J=7,43 Hz, 3 H) 2,25 - 2,50 (m, 5 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 3,95 - 4,05 (m, 5 H) 4,52 - 4,65 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,47 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,61, 2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,83 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 590: N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



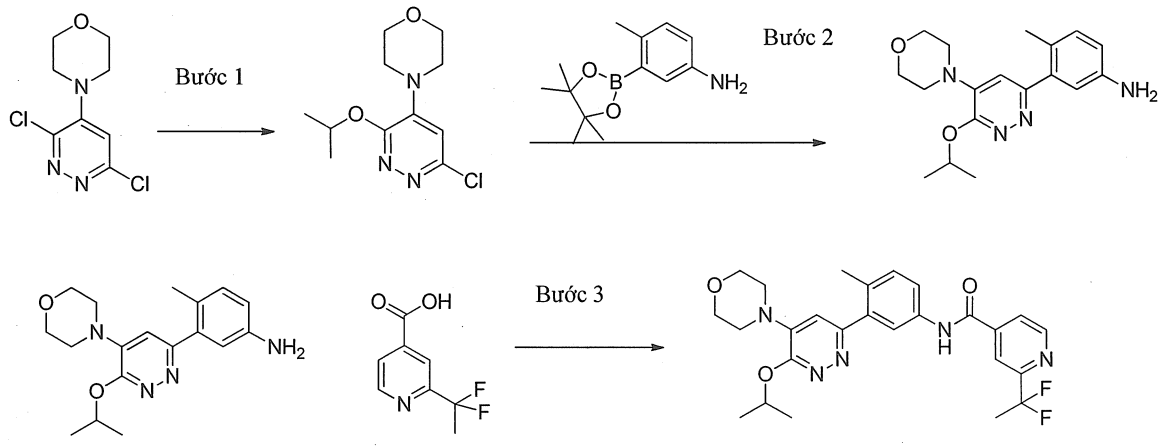
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,71 - 3,82 (m, 4 H) 3,84 - 3,96 (m, 6 H) 4,42 - 4,53 (m, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,37 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 2 H) 7,82 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 591: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((6-clo-4-morpholinopyriđazin-3-yl)oxy)etanol (1,0 đương lượng) trong DME (0,06M), tiếp theo là sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) và 2M Na_2CO_3 (3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 10 phút bằng vi sóng. Các lớp được tách; lớp hữu cơ được cô đến khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp trong vài ngày để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với 29% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,76 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 4,08 (m, 6 H) 4,51 - 4,65 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,47 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,00 - 8,13 (m, 2 H) 8,77 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 592: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



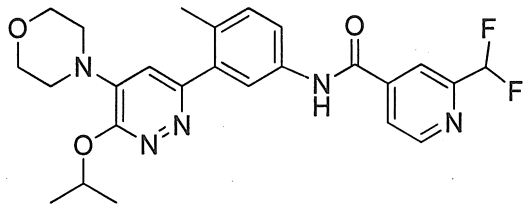
Các điều kiện tổng hợp tương tự Ví dụ 585.

Bước 1: 4-(6-clo-3-isopropoxypyriđazin-4-yl)morpholin. LCMS (*m/z*) (M+H) = 258,2,259,7, thời gian lưu = 0,59 phút.

Bước 2: 3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin. LCMS (m/z) (M+H) = 329,3, thời gian lưu = 0,50 phút.

Bước 3: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 8 H) 5,23 - 5,40 (m, 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,42 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

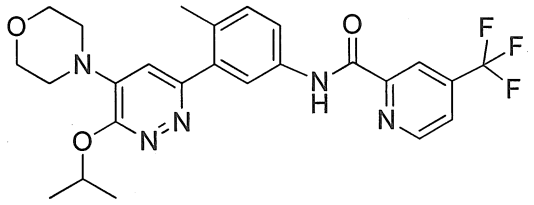
Ví dụ 593: 2-(điflometyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 8 H) 5,26 - 5,38 (m, 1 H) 6,87 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 (br. s., 1 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz,

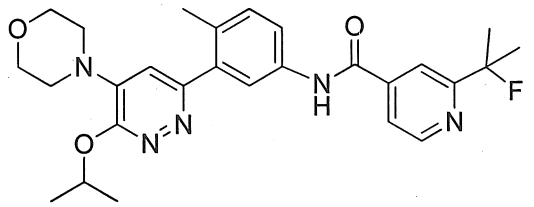
1 H) 7,79 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,04 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,90 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 594: N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



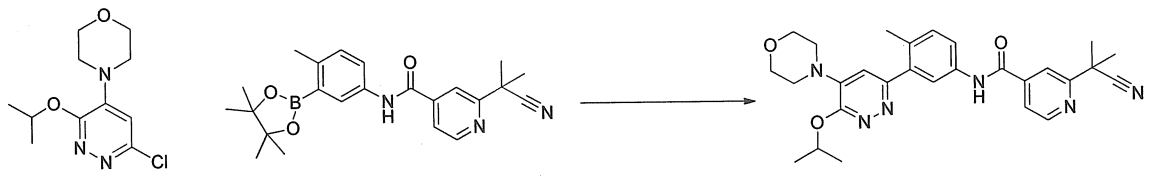
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,69 - 3,92 (m, 8 H) 5,22 - 5,39 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,96 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,06 - 8,14 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,03 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,98 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 595: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



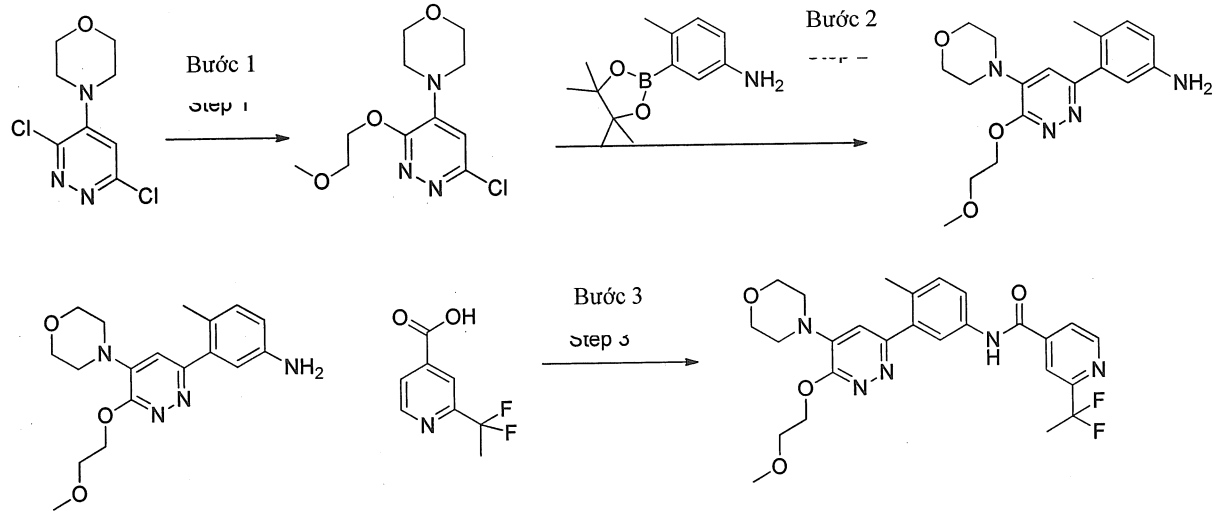
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 1,66 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,82 (br. s., 4 H) 5,30 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,96 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 596: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



Chất này được điều chế theo quy trình tương tự như LXH202. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, J=6,26 Hz, 6 H) 1,70 - 1,82 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (br. s., 8 H) 5,25 - 5,39 (m, 1 H) 7,29 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 501,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 597: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



Điều kiện tổng hợp tương tự Ví dụ 585.

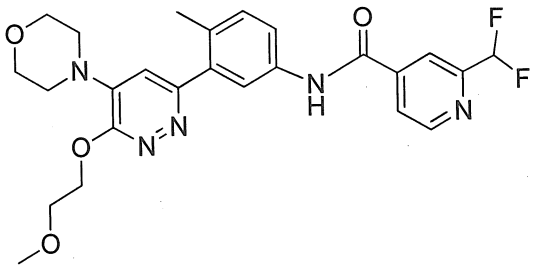
Bước 1: 4-(6-clo-3-(2-metoxyetoxy)pyriđazin-4-yl)morpholin. LCMS (m/z) (M+H) = 329,3, thời gian lưu = 0,50 phút.

Bước 2: 3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylanilin. LCMS (m/z) (M+H) = 345,2, thời gian lưu = 0,40 phút.

Bước 3: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,94 - 2,13 (m, 3 H)

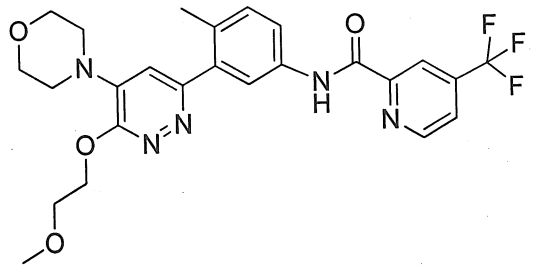
2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,68 - 3,82 (m, 10 H) 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 7,27 (br. s., 1 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 1 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 598: 2-(điflometyl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



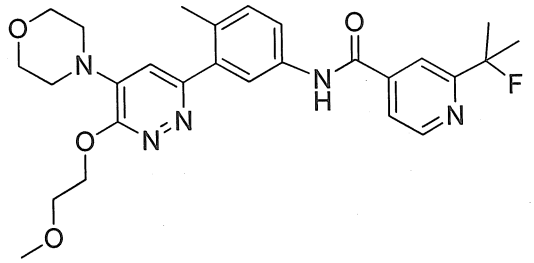
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 10 H) 4,53 (br. s., 2 H) 6,89 - 7,32 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,04 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,90 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,78 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 500,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 599: N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



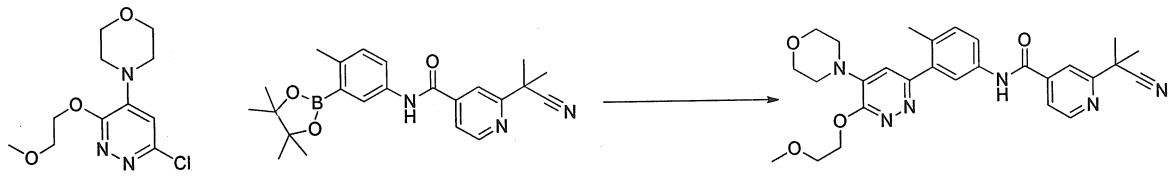
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 3,67 - 3,82 (m, 10 H) 4,49 - 4,58 (m, 2 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,96 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,03 - 8,14 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,03 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 600: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



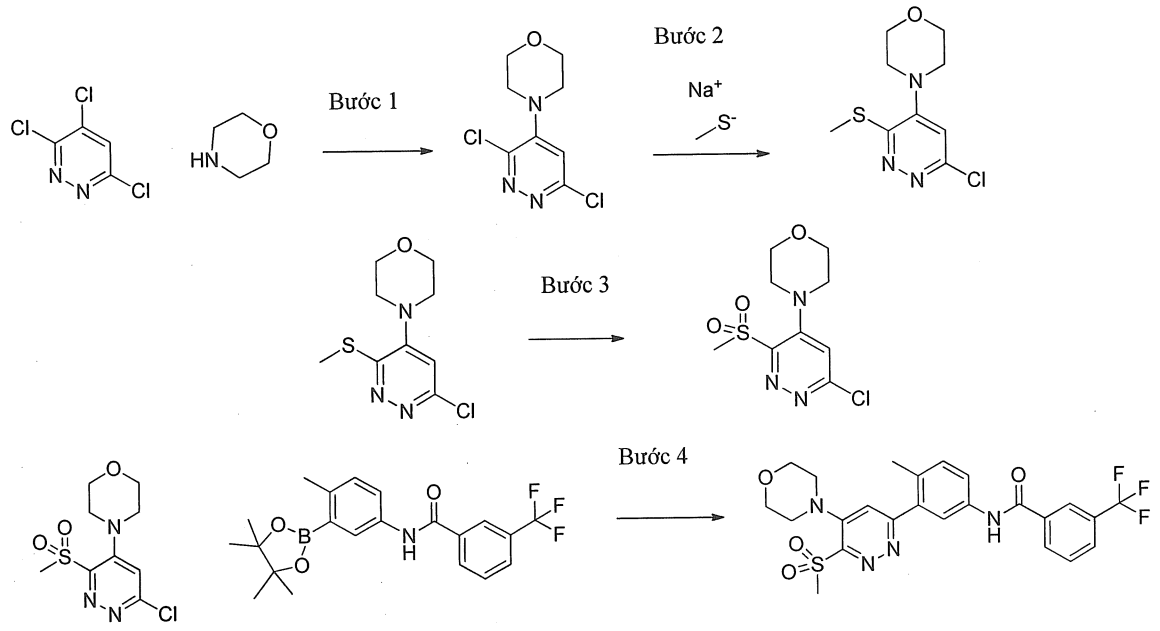
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,70 - 3,82 (m, 10 H) 4,52 (dd, *J*=5,09, 3,52 Hz, 2 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,93 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 510,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 601: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



Chất này được điều chế theo quy trình tương tự như LXH202. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,68 - 3,84 (m, 10 H) 4,53 (dd, J=5,28, 3,33 Hz, 2 H) 7,29 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 517,3, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 602: N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

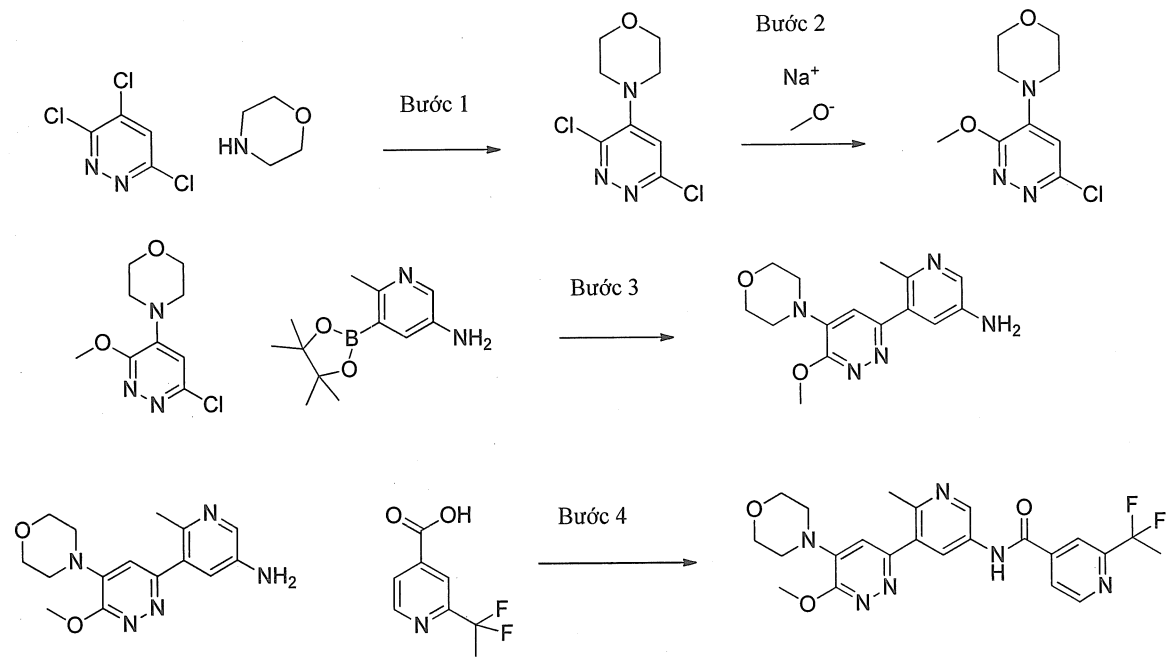
Bước 2: Natri thiometoxit (1,5 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,14 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và thô được tạo huyền phù trong thể tích lớn của nước. Các chất rắn mà được loại bỏ bằng cách lọc được hòa tan trong DCM. Lớp nước nhỏ được loại bỏ và lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô 4-(6-clo-3-(metylthio)pyriđazin-4-yl)morpholin được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng.

Bước 3: Dung dịch chứa oxon (2,2 đương lượng) trong nước (0,043M) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-(metylthio)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương

lượng) trong THF (0,043M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 60% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-(metylsulfonyl)pyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với hiệu suất 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 278, thời gian lưu = 0,48 phút.

Bước 4: Na_2CO_3 (2M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-(metylsulfonyl)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong DME (0,11 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình phản ứng này được tăng nhiệt độ trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na2SO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với 24% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,22 - 2,37 (m, 3 H) 3,68 - 3,79 (m, 7 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 7,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,43 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 603: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



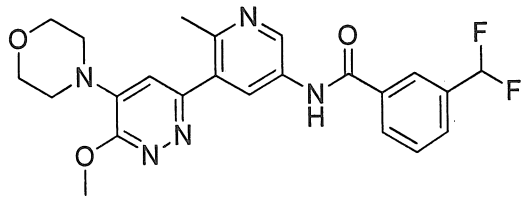
Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

Bước 2: Natri metoxit (2,0 đương lượng) được bổ sung từng phần vào bình chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong MeOH (0,43M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được phân chia trong nước muối/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm một lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đến khô và cặn được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel. Bằng cách sử dụng 0% đến 60% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-metoxypyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với 71% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 230, thời gian lưu = 0,44 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 (2M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-metoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,08 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình phản ứng này được đậy nắp và làm tăng nhiệt độ vào bể trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na2SO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế cột silicagel bằng cách sử dụng DCM với 5% MeOH trong DCM để tạo ra 5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin với 54% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 317, thời gian lưu = 0,38 phút.

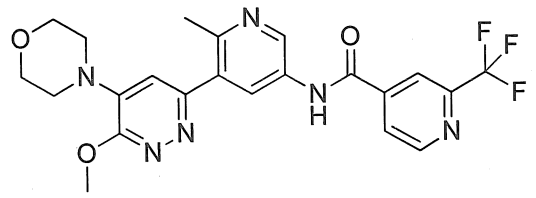
Bước 4: DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) trong DMF (0,07 M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chất kết tủa được lọc. Chất rắn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với 30% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,04 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 3,74 (s, 8 H) 4,08 (s, 3 H) 7,38 (s, 1 H) 8,04 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,35 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,83 - 9,01 (m, 2 H) 10,91 - 11,13 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 471, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 604: 3-(điflometyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)benzamit



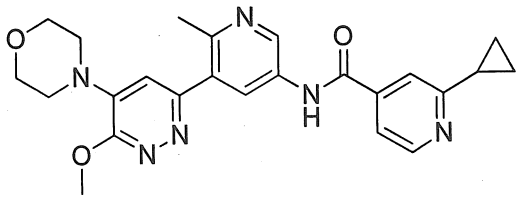
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 4,07 (s, 12 H) 6,97 - 7,31 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,15 (s, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 7,82 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,09 - 8,21 (m, 2 H) 8,37 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 456, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 605: N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



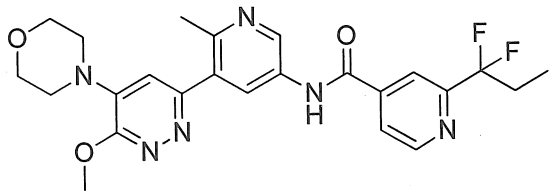
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,69 (br. s., 7 H) 4,03 (s, 3 H) 7,31 (br. s., 1 H) 8,16 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,89 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 475, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 606: 2-xyclopropyl-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



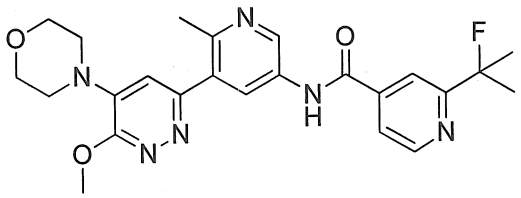
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,87 - 1,05 (m, 5 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 3,66 - 3,86 (m, 8 H) 3,98 - 4,14 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,58 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447, thời gian lưu = 0,45 phút.

Ví dụ 607: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



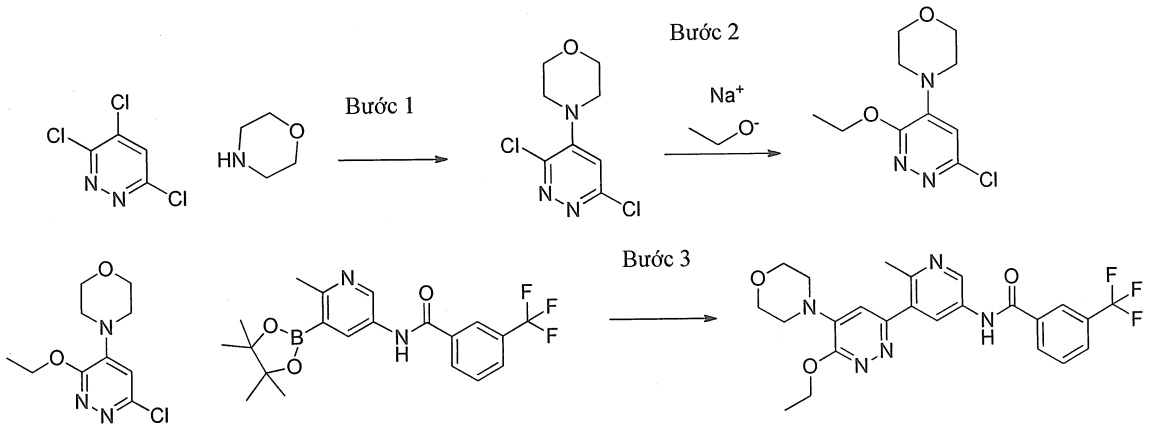
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 2,26 - 2,43 (m, 2 H) 3,74 (s, 7 H) 3,65 - 3,82 (m, 1 H) 3,87 - 4,36 (m, 8 H) 7,38 (s, 1 H) 8,03 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,35 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,83 - 9,02 (m, 1 H) 11,03 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 608: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,56 - 1,83 (m, 6 H) 3,62 - 3,78 (m, 4 H) 3,99 - 4,15 (m, 3 H) 6,97 - 7,11 (m, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,19 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 609: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



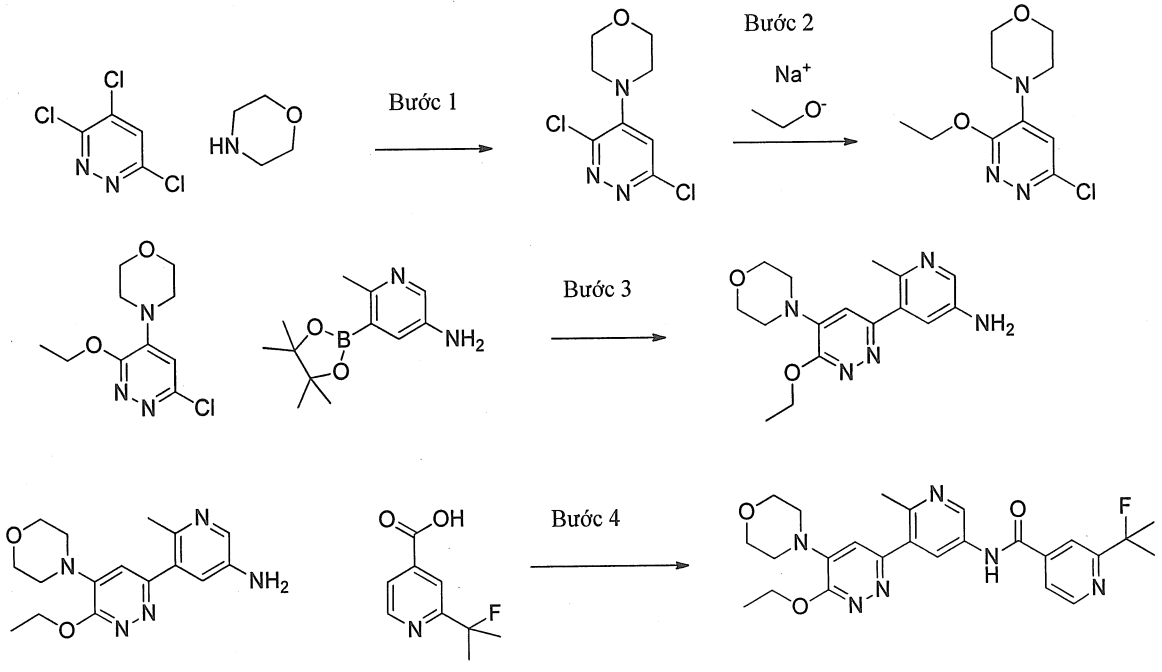
Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

Bước 2: Natri etoxit 21% trong etanol (1,4 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,23M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và thô được phân chia trong nước muối/EtOAc. Lớp hữu cơ được cô đến khô và cặn được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 40% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với hiệu suất 48%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 246, thời gian lưu = 0,36 phút.

Bước 3: Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và dung dịch Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) trong DME (0,07 M) và hệ thống này được sục nitơ. Bình này được đậy kín và được đặt trong bình phản ứng vi sóng

trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết ngược lại hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 33%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 3,74 (br. s., 8 H) 4,50 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,81 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,80 - 9,07 (m, 1 H) 10,71 - 10,95 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 610: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một

vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không giving 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

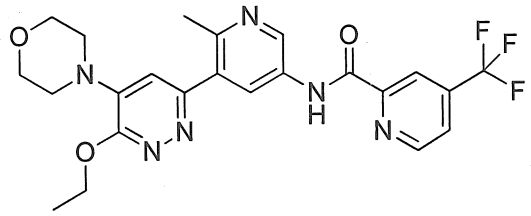
Bước 2: Natri etoxit 21% trong etanol (1,4 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,23M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và thô được phân chia trong nước muối/EtOAc. Lớp hữu cơ được cô đến khô và cặn được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 40% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với hiệu suất 48%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 246, thời gian lưu = 0,36 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 (2M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,08 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình phản ứng này được đậy nắp và làm tăng nhiệt độ trong bể trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế cột silicagel bằng cách sử dụng DCM đến 5% MeOH trong DCM để tạo ra 5-(6-etoxy-5-morpholino-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin với 54% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 317, thời gian lưu = 0,38 phút.

Bước 4: DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), axit 2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) trong DMF (0,07 M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chất kết tủa được lọc. Chất rắn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit ở

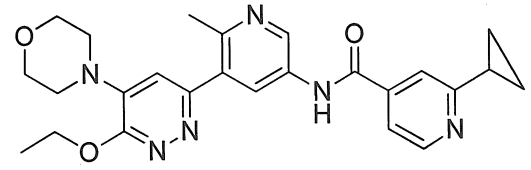
dạng muối TFA với 50% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 - 1,52 (m, 3 H) 1,60 - 1,82 (m, 7 H) 4,50 (q, J=6,91 Hz, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,96 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 481, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 611: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



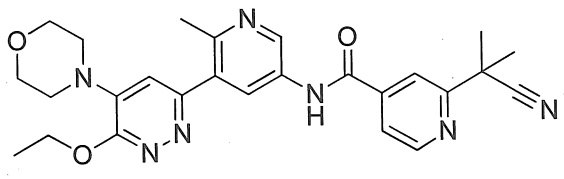
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 - 1,54 (m, 3 H) 3,76 (br. s., 9 H) 4,50 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,27 - 7,49 (m, 1 H) 8,13 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,50 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,95 - 9,20 (m, 2 H) 11,29 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 489, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 612: 2-xyclopropyl-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



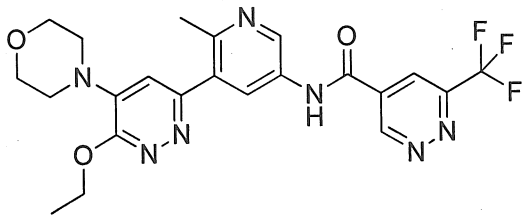
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,88 - 1,11 (m, 5 H) 1,29 - 1,53 (m, 4 H) 2,05 - 2,08 (m, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 2,71 (s, 1 H) 2,87 (s, 1 H) 3,64 - 3,81 (m, 9 H) 4,37 - 4,63 (m, 2 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,58 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,34 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,60 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,82 - 9,03 (m, 1 H) 10,73 - 10,91 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 613: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



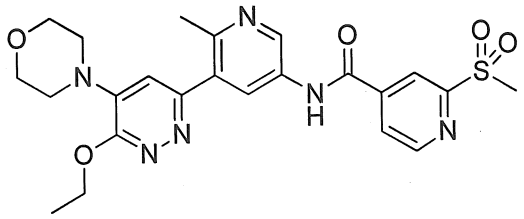
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 1,71 - 1,84 (m, 7 H) 4,50 (q, J=6,91 Hz, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,88 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,32 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,77 - 8,88 (m, 1 H) 8,93 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 614: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 4,50 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 8,32 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,92 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,24 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 490, thời gian lưu = 0,61 phút.

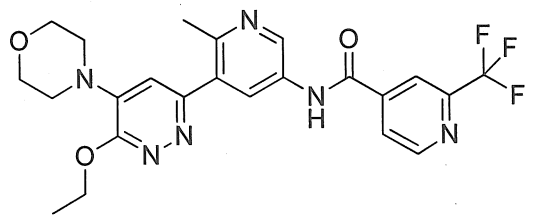
Ví dụ 615: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,38 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 2,01 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 4,45 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (br. s., 1 H) 8,18 (dd, J=4,70, 1,56 Hz, 1 H) 8,29 (d,

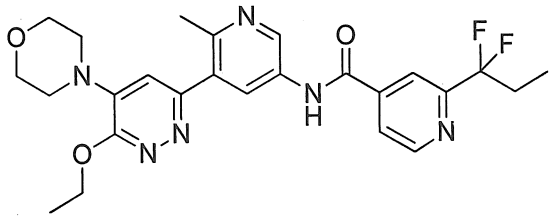
J=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,96 - 11,22 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 499, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 616: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



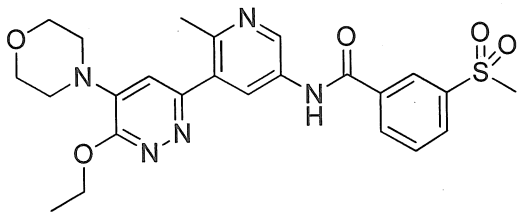
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 4 H) 3,43 - 3,83 (m, 16 H) 4,51 (q, J=7,04 Hz, 3 H) 7,28 (br. s., 1 H) 8,20 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,92 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,01 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 489, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 617: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



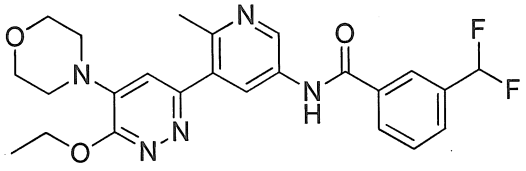
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,85 - 0,98 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,25 - 2,41 (m, 2 H) 3,75 (s, 7 H) 4,50 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 8,03 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,87 - 9,00 (m, 2 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 618: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



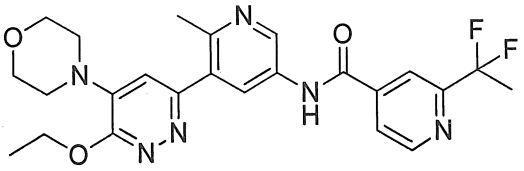
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 - 1,50 (m, 3 H) 2,52 (s, 1 H) 3,19 - 3,34 (m, 4 H) 4,37 - 4,59 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,96 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 619: 3-(điflometyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)benzamit



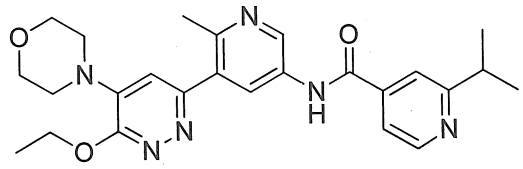
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,01 (s, 1 H) 3,68 (br. s., 4 H) 4,49 (q, J=6,91 Hz, 2 H) 6,92 - 7,26 (m, 2 H) 7,54 - 7,83 (m, 2 H) 8,01 - 8,21 (m, 3 H) 8,83 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,43 - 10,68 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 460, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 620: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



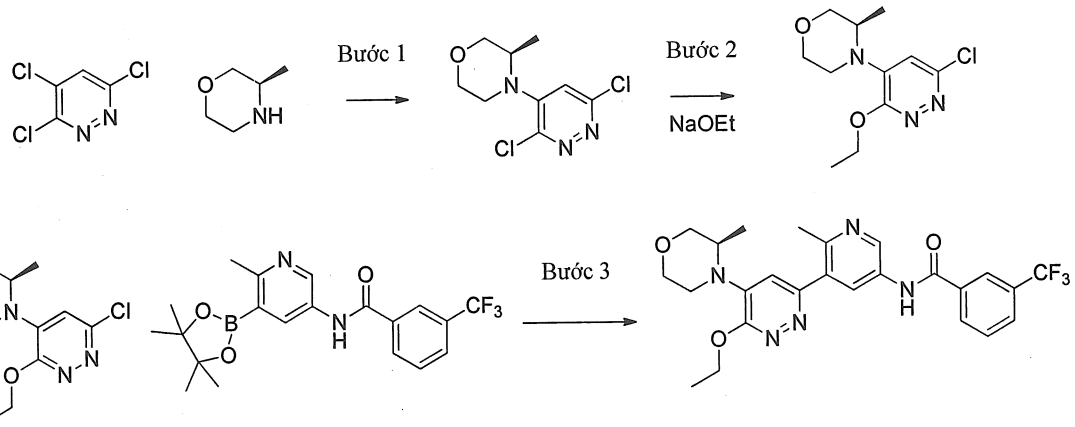
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,41 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,96 - 2,12 (m, 4 H) 3,65 - 3,79 (m, 4 H) 4,54 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,89 - 7,17 (m, 1 H) 8,04 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 2 H) 8,75 - 8,99 (m, 2 H) 10,72 - 10,94 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 485, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 621: N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-isopropylisonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,17 - 1,32 (m, 9 H) 1,35 - 1,46 (m, 3 H) 2,05 (s, 1 H) 3,01 - 3,18 (m, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 4 H) 4,54 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,18 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,65 - 8,74 (m, 1 H) 8,88 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 463, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 622: Tổng hợp (R)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



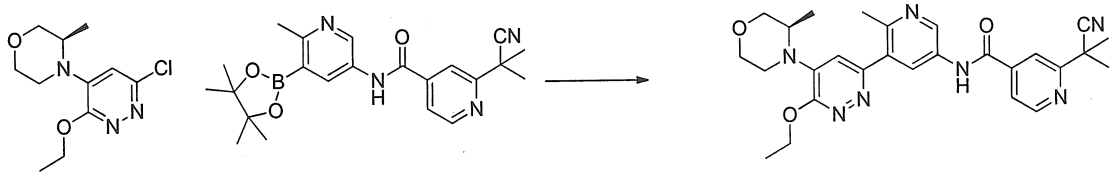
Bước 1: Hỗn hợp gồm 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng), (R)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), và bazơ Hunig (1,1 đương lượng) trong NMP (2,73M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 ngày. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa thu được gom bằng cách lọc và làm khô trong không khí để tạo ra (R)-4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 66%. LC/MS (*m/z*) = 247,9 (MH^+), thời gian lưu = 0,63 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm (R)-4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng) và 21% trọng lượng natri etoxit trong etanol (2,0 đương lượng) theo tỷ lệ 1,5:1

etanol và nước được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (R)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 41%. LC/MS (*m/z*) = 258,0 (MH^+), thời gian lưu = 0,59 phút.

Bước 3: Hỗn hợp gồm (R)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), Na_2CO_3 (2M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong DME (0,203M) được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (R)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 20%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,30 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 2,05 (s, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 3,91 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J=7,04, 1,96 Hz, 4 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,23 - 8,38 (m, 3 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

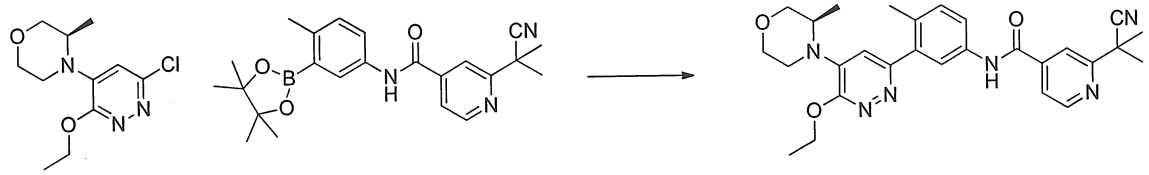
Ví dụ 623: Tổng hợp (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



Hỗn hợp gồm (R)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-

2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit (1,0 đương lượng), Na_2CO_3 (2M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong DME (0,203M) được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 20%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) d ppm 1,30 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 1,75 (s, 5 H) 2,05 (s, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 4 H) 3,69 (s, 2 H) 3,91 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J=7,04, 1,96 Hz, 4 H) 7,25 - 7,40 (m, 1 H) 7,88 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,31 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,72 - 9,04 (m, 2 H) 10,86 - 11,02 (m, 1 H)LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,4, thời gian lưu = 0,66 phút.

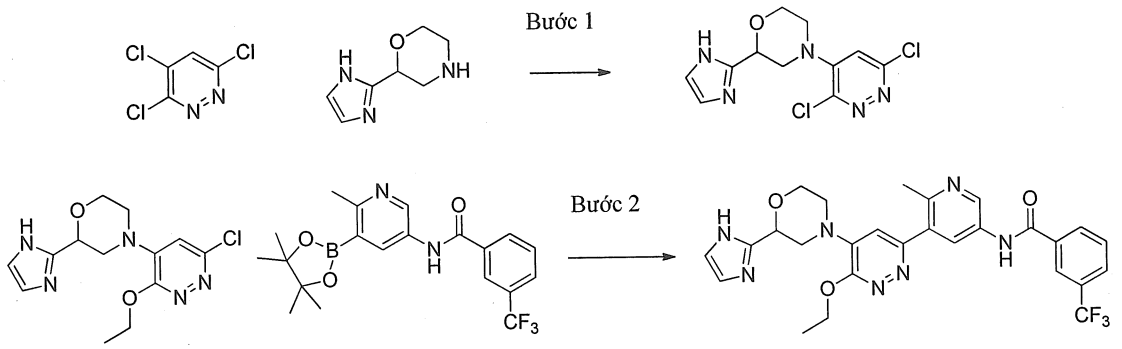
Ví dụ 624: Tổng hợp (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



Hỗn hợp gồm (R)-4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng), 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng), Na_2CO_3 (2M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong DME (0,058 M) được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, (R)-2-

(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamitđược phân ly ở dạng muối TFA trong 13% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,31 (br. s., 3 H) 1,43 (t, J=6,85 Hz, 4 H) 1,75 (s, 8 H) 2,05 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,50 - 3,63 (m, 3 H) 3,68 (s, 2 H) 3,83 - 4,02 (m, 1 H) 4,38 - 4,56 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,92 (m, 3 H) 7,99 (s, 1 H) 8,81 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,55 - 10,83 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 625: Tổng hợp N-(5-(5-(2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholino)-6-etoxypyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit

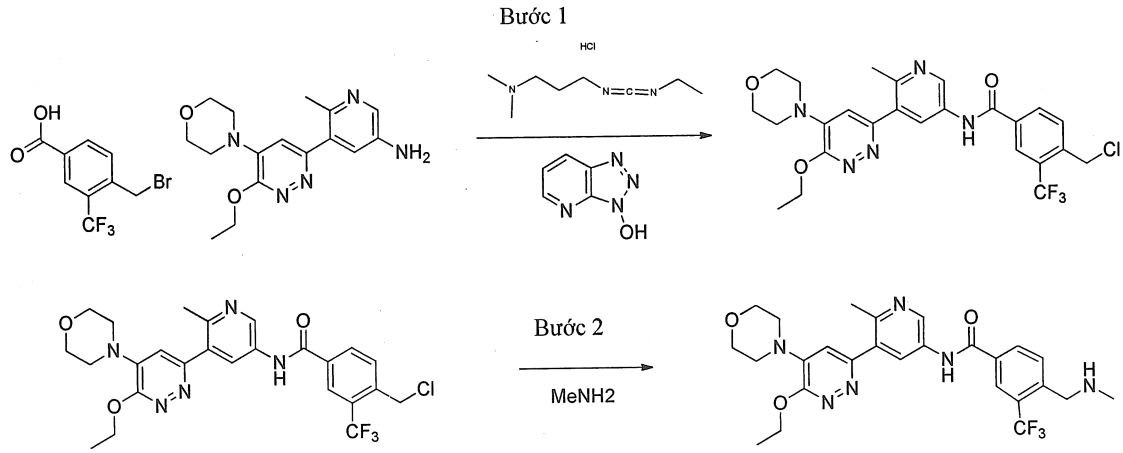


Bước 1: Hỗn hợp gồm 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng), 2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), và bazơ Hunig (3,0 đương lượng) trong NMP (0,182M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. một vài giọt nước được bổ sung vào gây ra dung dịch, mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)-2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholin được phân tách ở dạngmuối TFA với 50% hiệu suất. LC/MS (*m/z*) = 299,9 (MH^+), thời gian lưu = 0,37 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(6-clo-3-etoxypyriđazin-4-yl)-2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), Na_2CO_3 (2 M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong DME (0,203M) được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được

phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(5-(5-(2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholino)-6-etoxypyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 9,3% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (t, J=7,24 Hz, 16 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,97 (s, 9 H) 2,76 (s, 1 H) 3,12 - 3,48 (m, 4 H) 4,01 (q,J=7,04 Hz, 10 H) 4,56 (dd, J=7,04, 3,52 Hz, 2 H) 5,13 (dd, J=9,98, 2,54 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 3 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 554,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

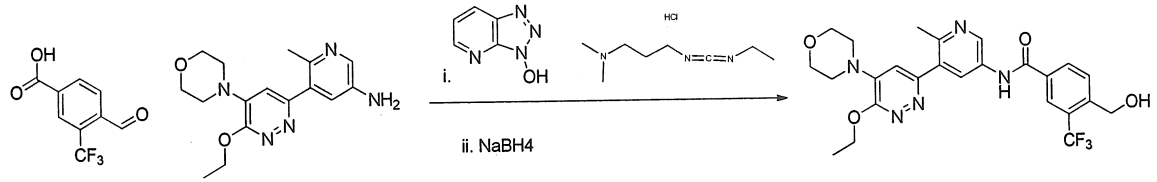
Ví dụ 626: Tổng hợp N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: 5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,0 đương lượng), và axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,106M) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 4-(clometyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 62%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 536,1, thời gian lưu = 0,80 phút.

Bước 2: 4-(clometyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2M amoniac trong metanol (0,08M). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit trong 24% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,34 - 1,50 (m, 7 H) 2,29 (s, 7 H) 3,62 - 3,78 (m, 9 H) 3,86 (s, 4 H) 4,46 - 4,62 (m, 5 H) 7,04 (s, 2 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 8,16 - 8,33 (m, 6 H) 8,85 - 8,92 (m, 2 H) 10,44 - 10,97 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

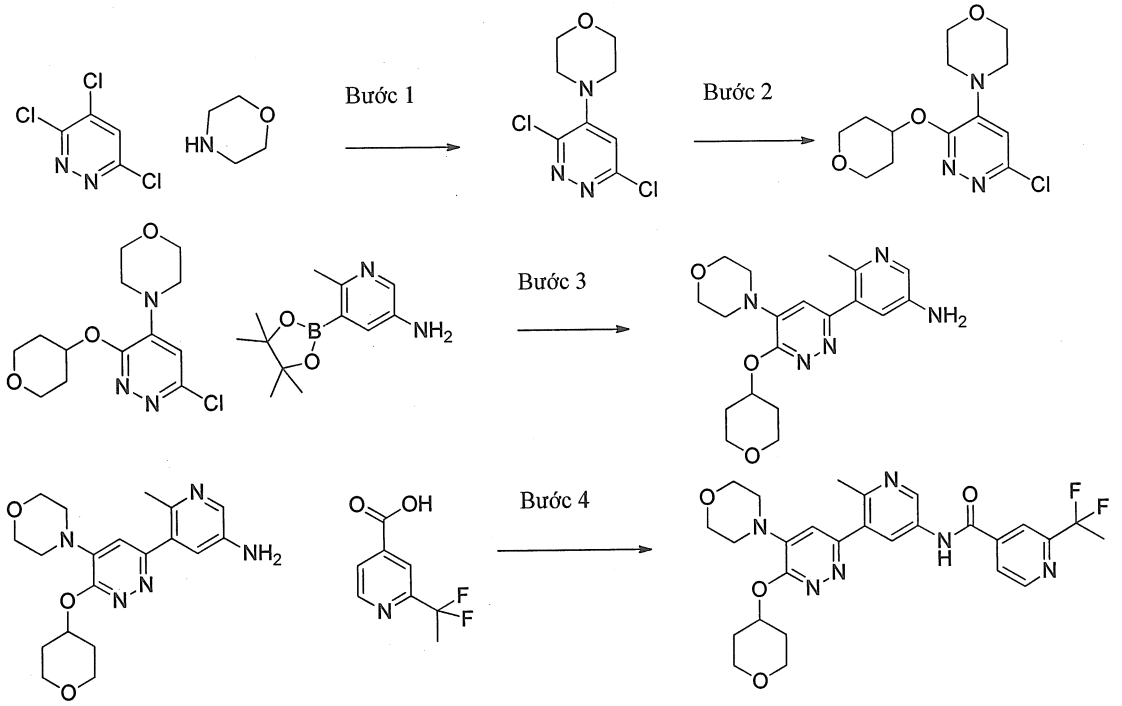
Ví dụ 627: Tổng hợp N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(hyđroxymetyl)-3-(triflometyl)benzamit



5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,0 đương lượng), và 4-formyl-3-(triflometyl)benzoic axit (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF (0,02M) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng phương pháp LCMS. Sau khi khoảng 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-formyl-3-(triflometyl)benzamit. LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,2, thời gian lưu = 0,72 phút. Sau đó, sản phẩm này được hòa tan trong MeOH và xử lý bằng natri bohyđrua dư thừa ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo khi việc tạo bọt được ngừng lại để tạo ra N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(hyđroxymetyl)-3-(triflometyl)benzamit với 13% hiệu suất sau hai bước. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (s, 3 H) 2,05 (s, 8 H) 3,74 (br. s., 9 H) 4,44 - 4,59 (m,

2 H) 4,69 - 4,81 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,23 - 8,40 (m, 3 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,63 - 10,94 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 628: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



Bước 1: Morpholin (2,3 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 3,4,6-triclopyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (1,3M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 60 phút. Chất kết tủa xuất hiện sẽ được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn tái sinh được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong một vài phút để loại bỏ các muối. Sau khi lọc chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin với hiệu suất 86% mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, thời gian lưu = 0,57 phút.

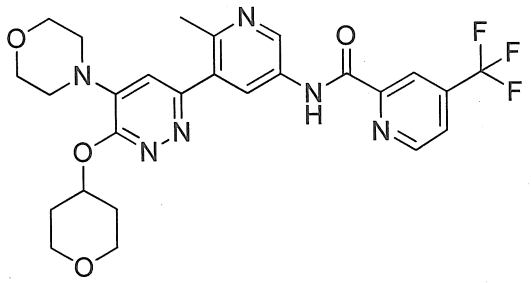
Bước 2: NaH (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tetrahyđro-2H-pyran-4-ol (1,7 đương lượng) và 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong THF (0,3M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc.

Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM, và hấp thụ trong silicagel. Chất rắn được nạp vào khay và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng 0% đến 40% EtOAc trong heptan. 4-(6-clo-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-4-yl)morpholin mong muốn thu được với hiệu suất 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300, thời gian lưu = 0,54 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 (2M, 3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,11 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ vào bể trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế cột silicagel bằng cách sử dụng DCM với 5% MeOH trong DCM để tạo ra 6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-amin với hiệu suất 40%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 372, thời gian lưu = 0,37 phút.

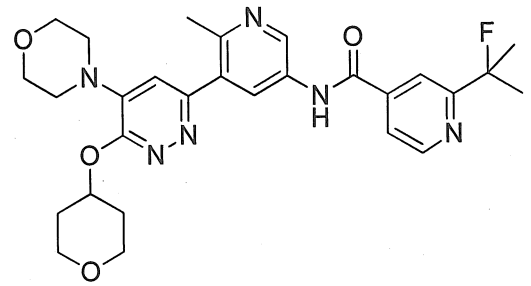
Bước 4: DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), axit 2-(1,1-đifloetyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) trong DMF (0,05M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 39%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 2,04 (t, J=19,17 Hz, 5 H) 5,40 (br. s., 1 H) 7,32 (br. s., 1 H) 8,04 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,79 - 8,97 (m, 2 H) 10,90 - 11,07 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 541, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 629: N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



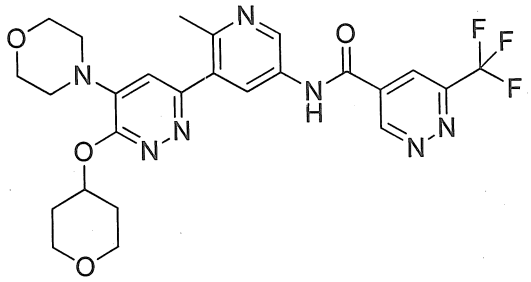
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (dtd, J=12,57, 8,29, 8,29, 3,72 Hz, 2 H) 1,98 - 2,12 (m, 2 H) 3,68 - 3,82 (m, 8 H) 5,37 (dt, J=7,53, 3,86 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 8,07 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,92 - 9,12 (m, 2 H) 11,06 - 11,31 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 545, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 630: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



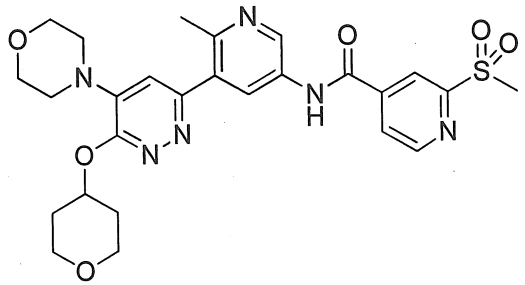
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 - 1,89 (m, 9 H) 1,97 - 2,18 (m, 2 H) 5,41 (br. s., 1 H) 7,17 - 7,41 (m, 1 H) 8,17 - 8,38 (m, 2 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,65 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 537, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 631: N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



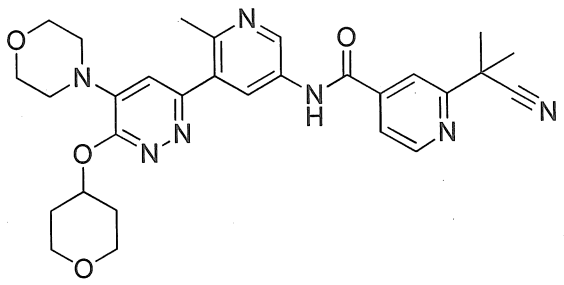
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 - 1,88 (m, 2 H) 2,01 - 2,18 (m, 2 H) 3,60 (ddd, J=11,44, 8,12, 3,13 Hz, 3 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 5,41 (dt, J=7,53, 3,86 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,35 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,94 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 11,14 - 11,39 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 546, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 632: N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



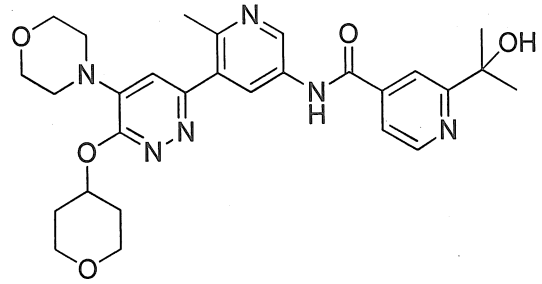
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,67 - 1,83 (m, 2 H) 1,98 - 2,12 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 5,29 - 5,42 (m, 1 H) 7,29 (br. s., 1 H) 8,18 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,89 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 11,09 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 555, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 633: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



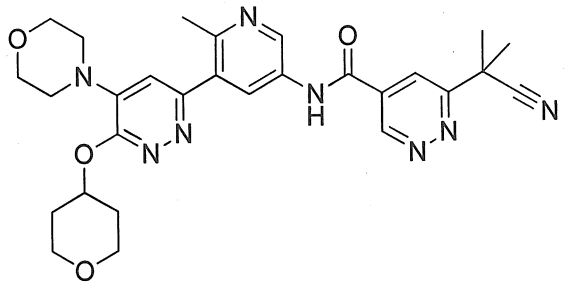
LCMS (*m/z*) (M+H) = 544, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 634: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



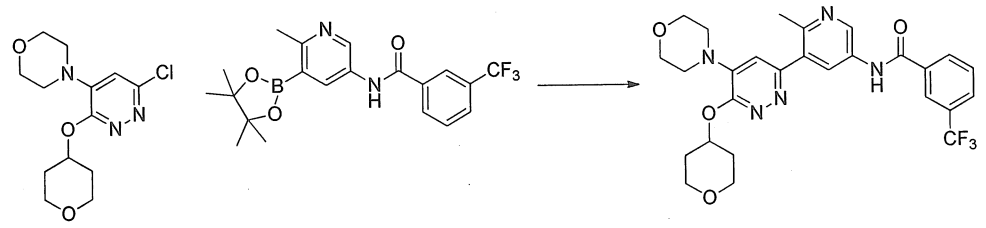
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 1,67 - 1,91 (m, 2 H) 2,01 - 2,18 (m, 2 H) 3,47 - 3,67 (m, 2 H) 4,39 (br. s., 1 H) 5,23 - 5,45 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,73 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,96 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 535, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 635: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)pyriđazin-4-carboxamit



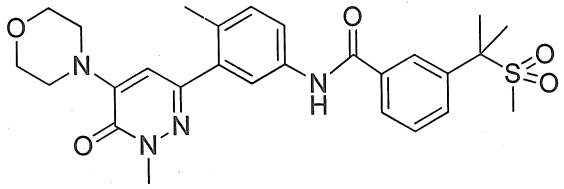
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 10 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 3,60 (ddd, J=11,35, 8,22, 3,13 Hz, 7 H) 3,73 - 3,80 (m, 5 H) 3,80 - 3,89 (m, 2 H) 5,45 (br. s., 1 H) 7,26 (br. s., 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,67 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,00 - 11,20 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 555, thời gian lưu = 0,49 phút.

Ví dụ 636: Tổng hợp N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



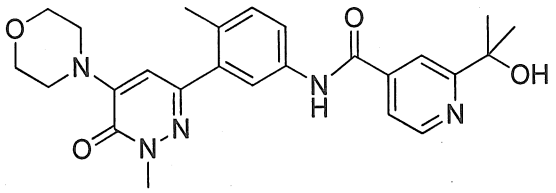
Hỗn hợp gồm 4-(6-clo-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), Na_2CO_3 (2M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,05 đương lượng) trong THF (0,214M) được đun nóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 30 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên magie sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với hiệu suất 12%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,20 (m, 2 H) 3,33 - 4,18 (m, 60 H) 5,29 - 5,46 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,76 - 7,87 (m, 1 H) 8,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,23 - 8,42 (m, 3 H) 8,94 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 637: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit



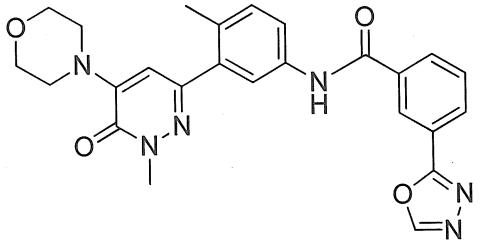
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,68 - 2,77 (m, 3 H) 3,44 - 3,47 (m, 4 H) 3,63 - 3,75 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,82 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 1 H) 10,30 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,3, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 638: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



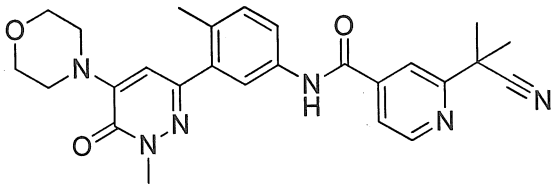
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 2,25 - 2,34 (m, 3 H) 3,43 - 3,48 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 3 H) 8,15 (s, 1 H) 8,67 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 639: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



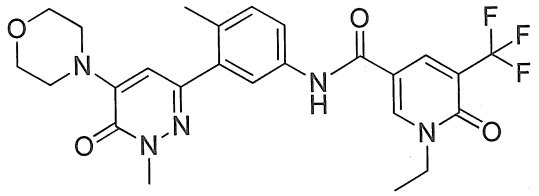
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 - 2,31 (m, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 4 H) 3,63 - 3,76 (m, 7 H) 6,60 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 3 H) 8,21 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 640: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



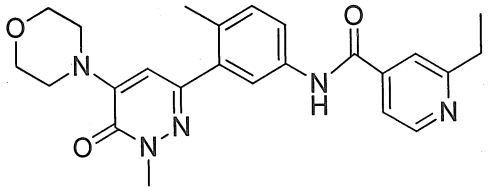
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,40 - 3,52 (m, 4 H) 3,62 - 3,76 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 641: 1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



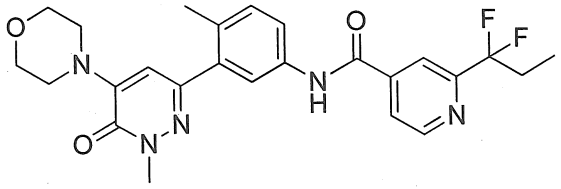
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,43 - 3,47 (m, 4 H) 3,65 - 3,72 (m, 7 H) 4,06 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,46 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 642: 2-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



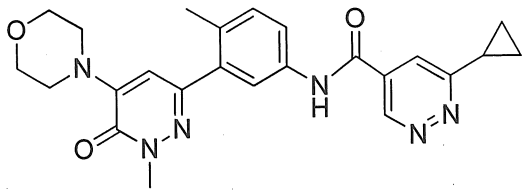
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,27 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,86 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 3,44 - 3,47 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,71 (m, 6 H) 6,55 - 6,63 (m, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 434,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 643: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



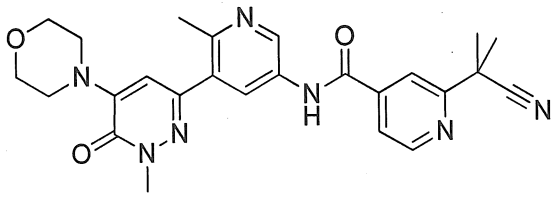
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,24 - 2,42 (m, 5 H) 3,43 - 3,51 (m, 4 H) 3,62 - 3,77 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 - 7,83 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,87 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,1, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 644: 6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



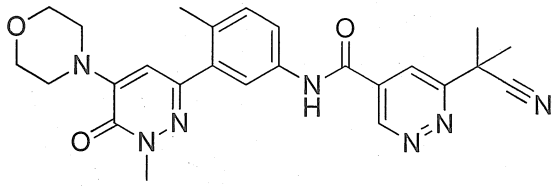
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,18 (m, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 2,32 - 2,39 (m, 1 H) 3,46 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,67 (s, 7 H) 6,58 (s, 1 H) 7,19 - 7,37 (m, 1 H) 7,63 - 7,79 (m, 2 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,57 - 10,67 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447,2, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 645: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



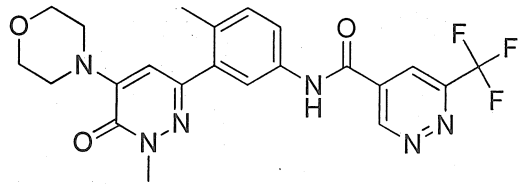
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,54 (s, 3 H) 3,39 - 3,53 (m, 4 H) 3,65 – 3,75 (m, 7 H) 6,71 (s, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 646: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



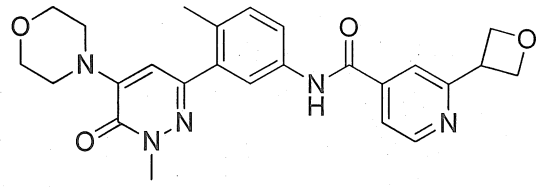
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,76 – 1,88 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,73 (m, 5 H) 6,59 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,66 – 7,78 (m, 2 H) 8,29 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 9,63 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,1, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 647: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



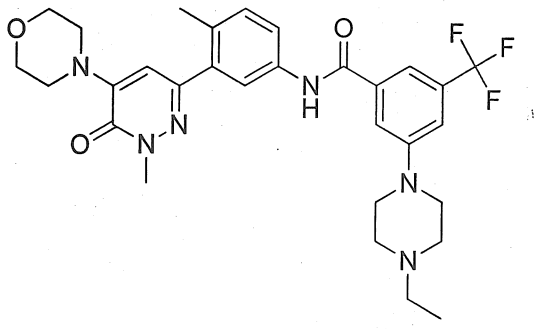
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,46 (d, *J*=3,13 Hz, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,69 (d, *J*=3,52 Hz, 4 H) 6,56 – 6,61 (m, 1 H) 7,27 – 7,35 (m, 1 H) 7,56 – 7,66 (m, 2 H) 7,70 – 7,78 (m, 1 H) 8,68 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 9,91 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,0, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 648: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit



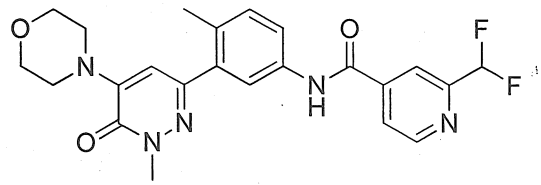
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,43 – 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 – 3,73 (m, 4 H) 4,49 (q, *J*=7,73 Hz, 1 H) 4,82 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 4,92 (dd, *J*=8,41, 5,67 Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,65 – 7,77 (m, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 462,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 649: 3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



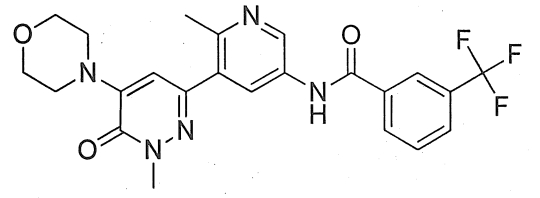
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,25 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,11 (d, *J*=8,22 Hz, 4 H) 3,20 (d, *J*=6,26 Hz, 2 H) 3,42 – 3,48 (m, 4 H) 3,60 (d, *J*=5,87 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 – 3,74 (m, 4 H) 4,10 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,70 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 (m, 3 H) 10,39 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 585,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 650: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



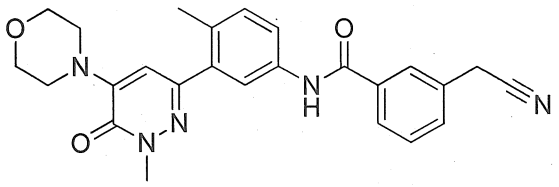
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,31 (m, 1 H) 3,42 – 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 – 3,74 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 8,05 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,0, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 651: N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



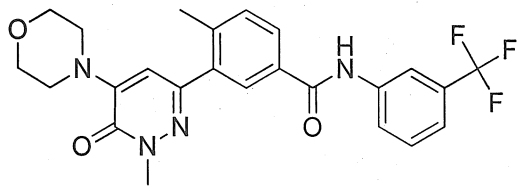
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,40 – 3,54 (m, 4 H) 3,62 – 3,77 (m, 7 H) 6,72 (s, 1 H) 7,75 – 7,87 (m, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 – 8,31 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,3, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 652: 3-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)benzamit



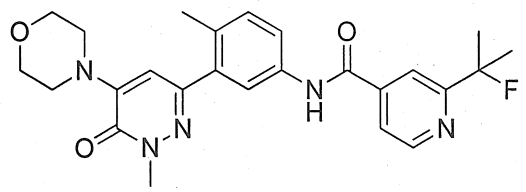
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,43 – 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 – 3,75 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,52 – 7,58 (m, 2 H) 7,70 – 7,78 (m, 2 H) 7,85 – 7,95 (m, 2 H) 10,32 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,3, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 653: 4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



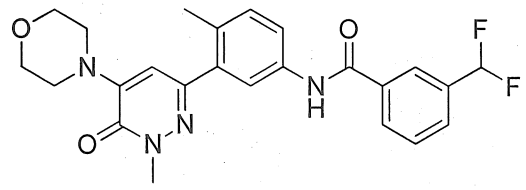
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,43 (br. s., 4 H) 3,64 (m 7 H) 6,62 (s, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,99 phút.

Ví dụ 654: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



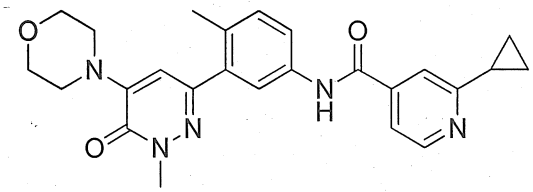
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39 - 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,81 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 655: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)benzamit



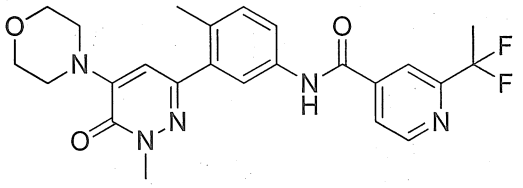
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,23 - 2,33 (m, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,61 - 3,77 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 6,95 - 7,32 (m, 2 H) 7,60 - 7,71 (m,1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 10,41 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,0, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 656: 2-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



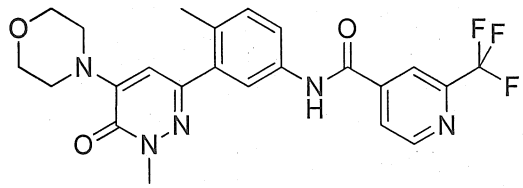
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,91 - 1,07 (m, 4 H) 2,20 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 3,36 - 3,51 (m, 4 H) 3,68 - 3,73 (m, 7 H) 6,58 (s, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,59 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H) 8,57 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,0, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 657: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



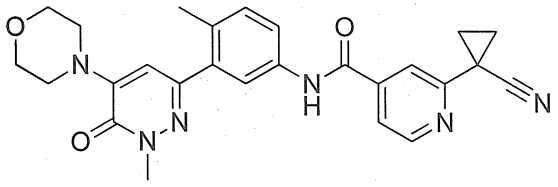
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,40 - 3,48 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,29(d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 8,02 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 658: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



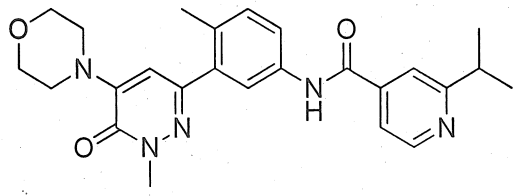
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,29 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 8,18 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,98 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 659: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



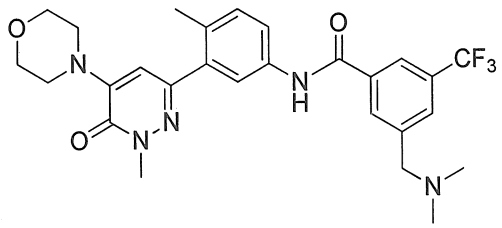
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,84 - 1,90 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,38 - 3,50 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,78 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,58 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,1, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 660: 2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



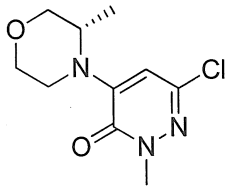
^{1}H NMR (400MHz, <D2O>) δ ppm 1,24 - 1,38 (m, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 3,23 - 3,32 (m, 4 H) 3,33 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,72 - 3,80 (m, 4 H) 6,67 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 8,07 (dd, *J*=6,06, 1,37 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,66 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 661: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



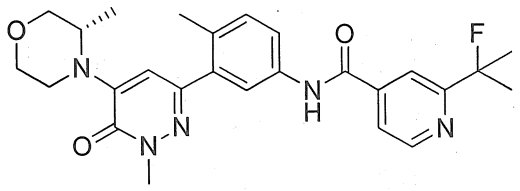
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,77 (d, *J*=3,13 Hz, 6 H) 3,43 - 3,47 (m, 4 H) 3,64 - 3,76 (m, 7 H) 4,46 (d, *J*=3,91 Hz, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

(S)-6-clo-2-metyl-4-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3(2H)-on



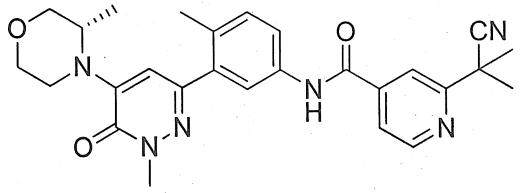
Hỗn hợp gồm 4-bromo-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng), (S)-3-metylmorpholin (1 đương lượng) và kali cacbonat (6 đương lượng) trong NMP (0,15M) được tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, (S)-6-clo-2-metyl-4-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3(2H)-on thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 244,0, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 662: (S)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



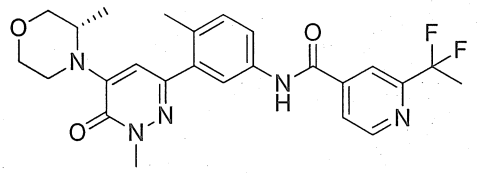
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,69 - 1,76 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,22 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 3,44 - 3,72 (m, 9 H) 6,51 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,81 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 663: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



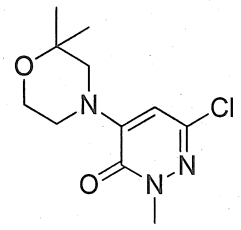
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 3,47 - 3,63 (m, 4 H) 3,66 (m, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 1 H) 3,85 (d, *J*=10,56 Hz, 2 H) 6,51 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 664: (S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



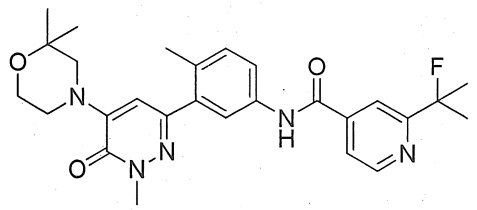
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,22 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 2,16 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,37 - 2,44 (m, 3 H) 3,30 - 3,40 (m, 1 H) 3,64 - 3,86 (m, 8 H) 3,98 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 8,15 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,87 phút.

6-clo-4-(2,2-đimetylmorpholino)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on



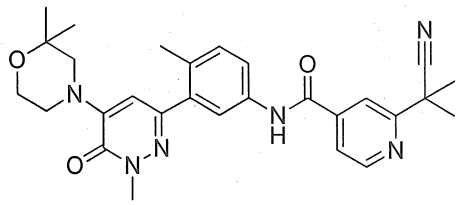
6-clo-4-(2,2-đimetylmorpholino)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on được tổng hợp bằng cách sử dụng cùng phương pháp (S)-6-clo-2-metyl-4-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3(2H)-on. LCMS (*m/z*) (M+H) = 258,0, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 665: N-(3-(5-(2,2-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



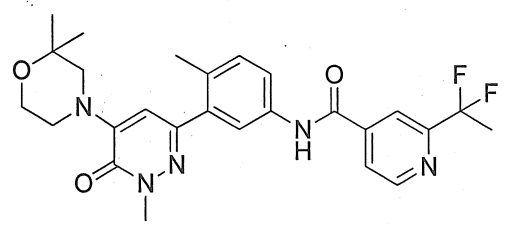
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 1,66 (s, 3 H) 1,69 - 1,76 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,70 - 3,76 (m, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,71 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,81 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,3, thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 666: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(5-(2,2-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 1,75 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 3,38 - 3,40 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,2, thời gian lưu = 0,89 phút.

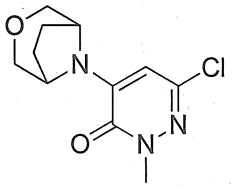
Ví dụ 667: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(5-(2,2-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 2,03 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,37 - 3,40 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,17

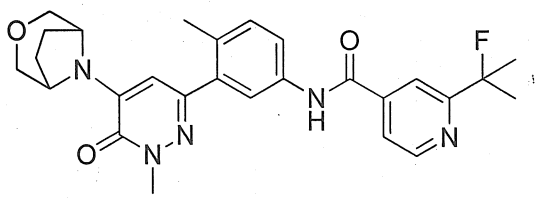
(s, 1 H) 8,86 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498,3, thời gian lưu = 0,89 phút.

4-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on



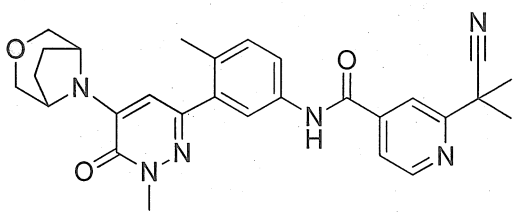
4-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on được tổng hợp bằng cách sử dụng cùng phương pháp (S)-6-clo-2-metyl-4-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3(2H)-on. LCMS (*m/z*) (M+H) = 255,0, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 668: N-(3-(5-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



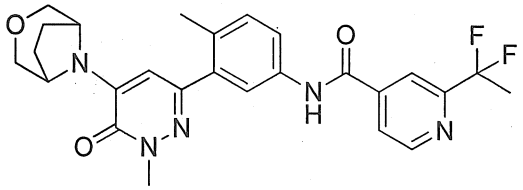
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 1,85 - 1,97 (m, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 3,48 - 3,51 (m, 4 H) 3,60 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 6,57 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,80 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 669: N-(3-(5-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



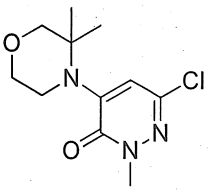
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 1,85 - 1,98 (m, 4 H) 2,26 - 2,31 (m, 3 H) 3,48 - 3,54 (m, 4 H) 3,58 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 6,57 (s, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 670: N-(3-(5-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



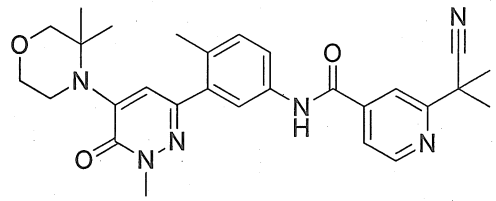
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,10 - 2,23 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,58 (d, *J*=10,96 Hz, 4 H) 3,70 - 3,84 (m, 5 H) 6,70 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 8,15 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,00 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496,2, thời gian lưu = 0,88 phút.

6-clo-4-(3,3-đimetylmorpholino)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on



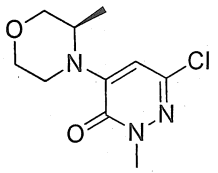
6-clo-4-(3,3-đimetylmorpholino)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on được tổng hợp bằng cách sử dụng cùng phương pháp (S)-6-clo-2-metyl-4-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3(2H)-on. LCMS (*m/z*) (M+H) = 258,0, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 671: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(5-(3,3-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,39 (s, 6 H) 1,88 (s, 6 H) 2,44 (s, 3 H) 3,49 (br. s., 4 H) 3,80 (s, 3 H) 3,84 (t, *J*=4,50 Hz, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,44 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 7,98 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,92 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,2, thời gian lưu = 0,88 phút.

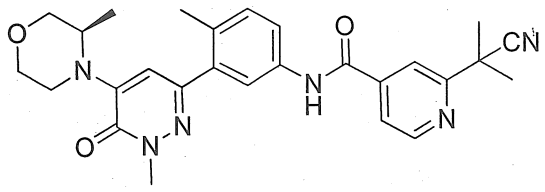
Tổng hợp (R)-6-clo-2-metyl-4-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3(2H)-on



Bazơ Huenig (1,0 đương lượng) và (R)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong DMF (0,2 M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 130°C trong thời gian 5 giờ. Được làm nguội đến nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu

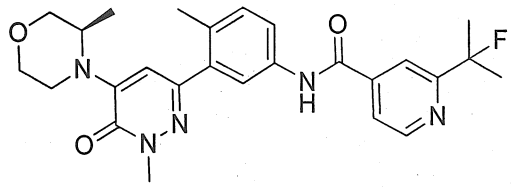
thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 244,0, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 672: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



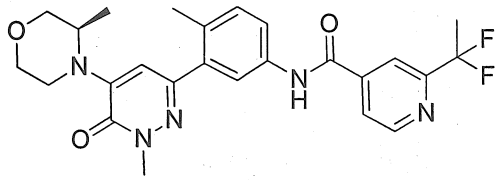
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,21 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,63 - 3,76 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,87 (dd, *J*=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 3,94 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 673: (R)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



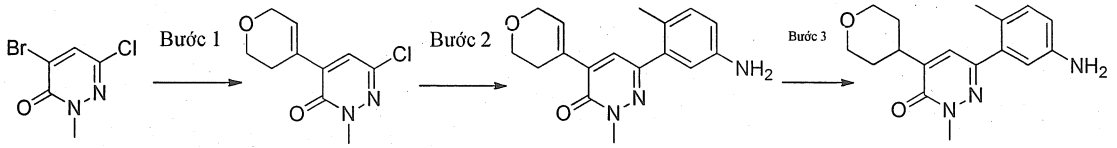
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,21 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,65 - 1,79 (m, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,36 - 3,50 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,87 (dd, *J*=11,54, 2,93 Hz, 1 H) 3,94 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,70 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 674: (R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 2,03 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,40 (dd, *J*=11,74, 3,52 Hz, 1 H) 3,47 (br. s., 1 H) 3,62 - 3,76 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,87 (dd, *J*=11,35, 3,13 Hz, 1 H) 3,94 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,88 phút.

Tổng hợp 6-(5-amino-2-metylphenyl)-2-metyl-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđazin-3(2H)-on



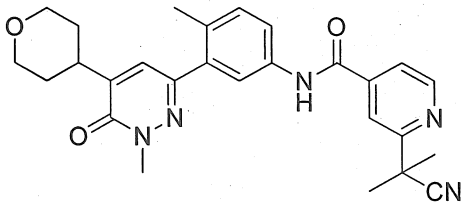
Bước 1: 2-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (1,0 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-6-clo-2-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong DME (0,2M), tiếp theo là 2M Na_2CO_3 (3,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 80°C trong thời gian 30 phút tại thời điểm mà LC/MS thể hiện phản ứng hoàn thành. Dung dịch này được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 6-clo-4-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on . Nguyên liệu thô được sử dụng cho bước tiếp

theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 227,0, thời gian lưu = 0,61 phút.

Bước 2: 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-clo-4-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong DME (0,15M), tiếp theo là 2M Na_2CO_3 (3,0 đương lượng). Dung dịch này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 3 giờ. Được làm nguội đến nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra 6-(5-amino-2-metylphenyl)-4-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on ở dạng sản phẩm mong muốn với 56% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 298,0, thời gian lưu = 0,49 phút.

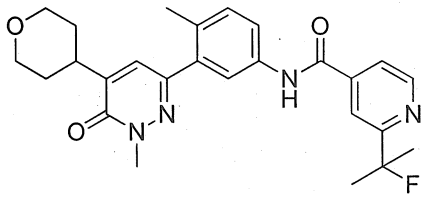
Bước 3: Pd/C (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 6-(5-amino-2-metylphenyl)-4-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-2-metylpyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong etanol (0,06M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong quả bóng hyđro. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đến khô trong chân không. Thu được 6-(5-amino-2-metylphenyl)-2-metyl-4-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđazin-3(2H)-on ở dạng sản phẩm mong muốn với 78% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,1, thời gian lưu = 0,46 phút.

Ví dụ 675: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



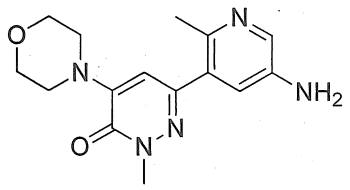
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,81 (s, 6 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,59 (td, *J*=11,74, 1,96 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,05 (dd, *J*=11,15, 3,72 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,76 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 676: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



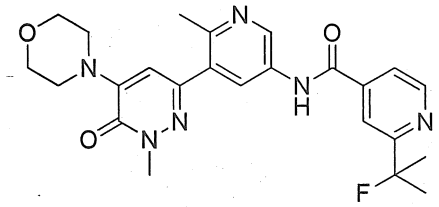
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,61 - 1,80 (m, 8 H) 1,87 (d, *J*=11,74 Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 3,08 - 3,23 (m, 1 H) 3,53 - 3,65 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,05 (dd, *J*=11,35, 3,91 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,71 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Tổng hợp 6-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on



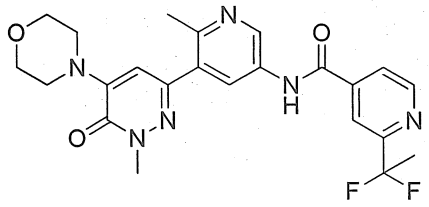
6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), sản phẩm cộng PdCl2(dppf).CH2Cl2 (0,5 đương lượng) và 2M Na_2CO_3 (7,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-clo-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on (1,0 đương lượng) trong DME (0,26M). Dung dịch này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 2 giờ, tại thời điểm đó LC/MS biểu thị phản ứng đã hoàn thành. Được pha loãng bằng etyl axetat và nước, lớp nước được tách và chiết hơn hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên magie sulfat, và cô invactuo để tạo ra dầu màu nâu. Cặn được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh rửa giải bằng 100% heptan đến 50% etyl axetat và heptan đến 80% etyl axetat và heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 6-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)-2-metyl-4-morpholinopyriđazin-3(2H)-on ở dạng cặn màu nâu với hiệu suất 99%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 302,0, thời gian lưu = 0,38 phút.

Ví dụ 677: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



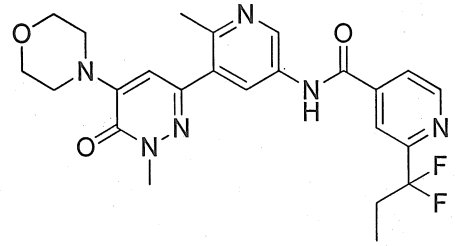
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,53 - 1,89 (m, 6 H) 2,73 (s, 3 H) 3,41 - 3,61 (m, 4 H) 3,71 - 3,93 (m, 7 H) 6,77 (s, 1 H) 7,82 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 467,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 678: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



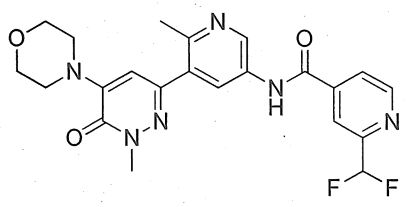
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,94 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 4 H) 3,67 - 3,82 (m, 7 H) 6,64 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,68 - 8,78 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 679: 2-(1,1-đifluopropyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



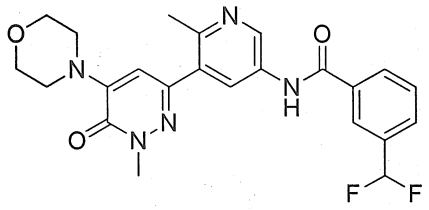
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,22 - 2,53 (m, 2 H) 2,73 (s, 3 H) 3,44 - 3,61 (m, 4 H) 3,76 - 3,98 (m, 7 H) 6,76 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 680: 2-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



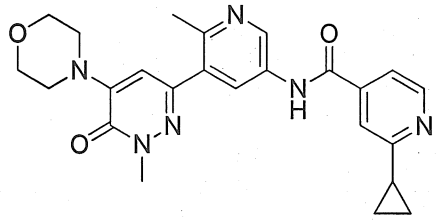
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,42 - 3,62 (m, 4 H) 3,74 - 3,92 (m, 7 H) 6,65 - 7,05 (m, 2 H) 8,06 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 457,1, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 681: 3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



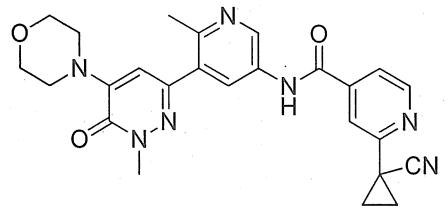
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,74 (s, 3 H) 3,46 - 3,61 (m, 4 H) 3,76 - 3,88 (m, 7 H) 6,66 - 7,11 (m, 2 H) 7,58 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,08 - 8,27 (m, 2 H) 8,56 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 682: 2-xyclopropyl-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



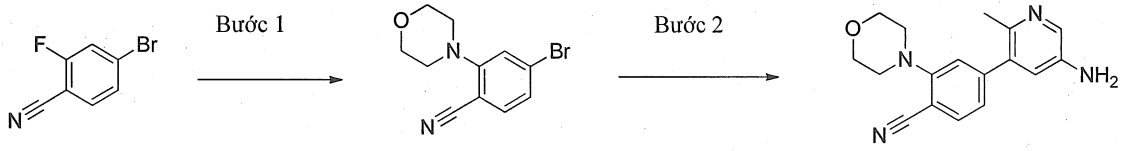
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,02 - 1,37 (m, 4 H) 2,08 - 2,38 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 3,49 - 3,61 (m, 4 H) 3,75 - 3,95 (m, 7 H) 6,77 (s, 1 H) 7,71 - 7,94 (m, 2 H) 8,47 - 8,73 (m, 2 H) 9,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447,2, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 683: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 - 1,98 (m, 4 H) 2,57 (s, 3 H) 3,43 - 3,62 (m, 4 H) 3,74 - 3,96 (m, 8 H) 6,73 (s, 1 H) 7,74 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Tổng hợp 4-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)-2-morpholinobenzonitril

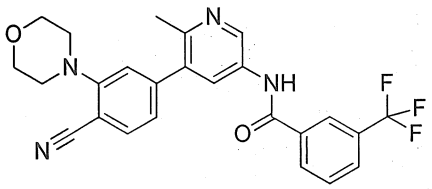


Bước 1: 0,5M dung dịch chứa 4-bromo-2-flobenzonitril (1,00 đương lượng) trong axetonitril được xử lý bằng morpholin (1,10 đương lượng), và DIEA (2,00 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng bốn thể tích nước. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc chân không và làm khô trong không khí để tạo ra 4-bromo-2-morpholinobenzonitril ở dạng chất rắn màu quả đào với hiệu suất 82%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 266,9/268,9, thời gian lưu = 0,90 phút.

Bước 2: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,40 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào 0,15M dung dịch chứa 4-bromo-2-morpholinobenzonitril(1,00 đương lượng) trong DME. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng 2:1 DCM:MeOH và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (etyl axetat có 0% đến 15% građien metanol) để tạo ra 4-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)-2-morpholinobenzonitril với 87,0% hiệu suất ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 295,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

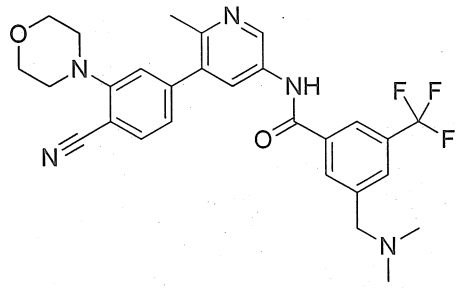
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 171 bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 684: N-(5-(4-xyano-3-morpholinophenyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



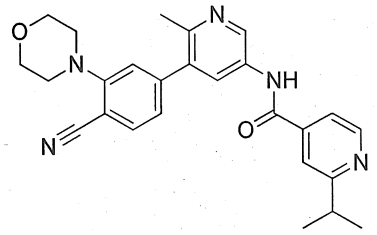
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 3,30 (d, J=4,60 Hz, 4 H) 3,88 - 3,94 (m, 4 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H) 7,97 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,40 Hz, 1 H) 9,23 (d, J=2,40 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 467,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 685: N-(5-(4-xyano-3-morpholinophenyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit



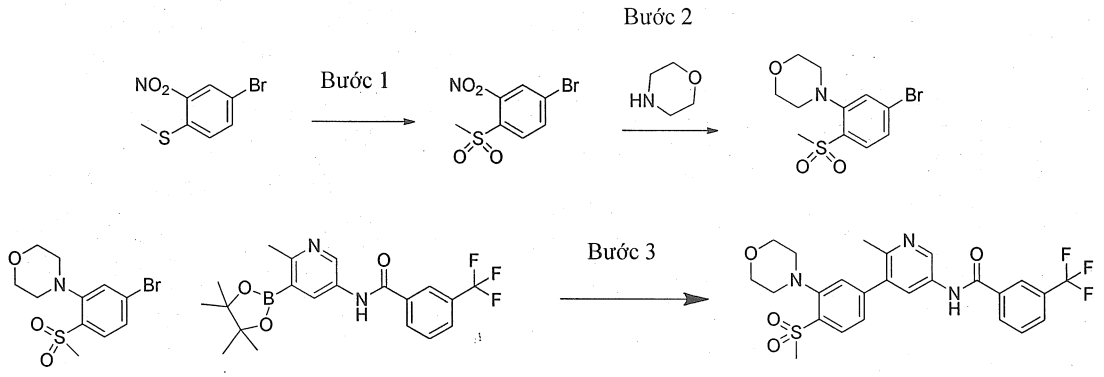
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,26 - 3,31 (m, 4 H) 3,84 - 3,97 (m, 4 H) 4,54 (s, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,81 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,08 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 686: N-(5-(4-xyano-3-morpholinophenyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-isopropylisonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,65 Hz, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,23 - 3,31 (m, 5 H) 3,86 - 3,96 (m, 4 H) 7,22 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,83 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,92 (dd, *J*=5,28, 1,37 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 687: N-(6-metyl-5-(4-(metylsulfonyl)-3-morpholinophenyl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



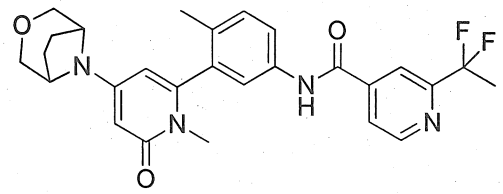
Bước 1: Dung dịch chứa (4-bromo-2-nitrophenyl)(metyl)sulfan (1,0 đương lượng) và mCPBA (3,0 đương lượng) trong DCM (0,13M) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch NaOH 1N dung dịch và EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1N, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô 4-bromo-1-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzen sẽ được dùng ở bước tiếp theo.

Bước 2: Morpholin (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-1-(metylsulfonyl)-2-nitrobenzen (1,0 đương lượng) trong DME (thể tích: 15mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 100% EtOAc trong heptan để tạo ra 4-(5-bromo-2-(metylsulfonyl)phenyl)morpholin với 8,7% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 321, thời gian lưu = 0,75 phút.

Bước 3: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-bromo-2-(metylsulfonyl)phenyl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và dung dịch 2M Na_2CO_3 (3,0 đương lượng) trong DME (0,08) và hệ thống này được sục nitơ. Bình này được đậy kín và hỗn hợp này được bức xạ ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ

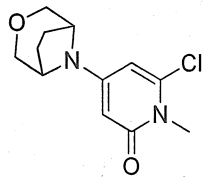
được phân tách và lớp nước được chiết ngược lại hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được đưa vào DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(6-metyl-5-(4-(metylsulfonyl)-3-morpholinophenyl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 22%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 520, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 691: N-(3-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,92 (br. s., 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,42 (d, *J*=10,96 Hz, 2 H) 3,59 - 3,63 (m, 2 H) 4,23 (br. s., 2 H) 5,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 6,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,87 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

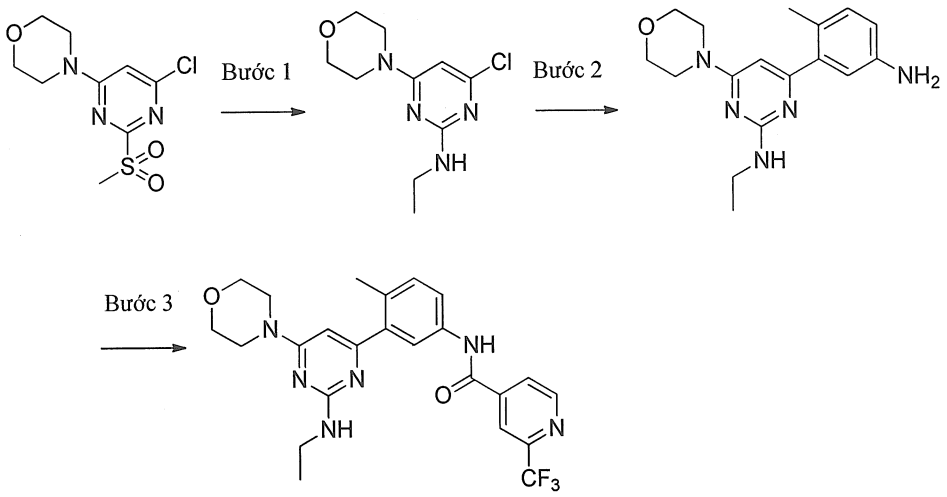
Tổng hợp 4-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6-clo-1-metylpyriđin-2(1H)-on :



Dung dịch chứa 4-bromo-6-clo-1-metylpyriđin-2(1H)-on : (1,0 đương lượng), 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan (1,3 đương lượng) và DIEA (2,5 đương lượng) trong DMF (2,8M) được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc và nước, rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4. Sau

khi cô, sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký pha thường để tạo ra 4-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6-clo-1-metylpyriđin-2(1H)-on với 14% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 255,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 694: Tổng hợp N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



Bước 1: Dung dịch etylamin 2M trong THF (2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong THF (0,14M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 4-clo-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 243/245, thời gian lưu = 0,5 phút.

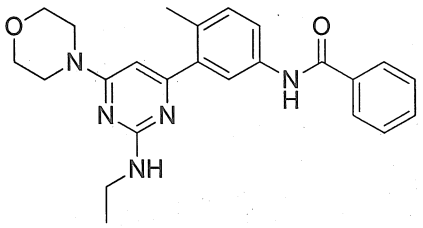
Bước 2: 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,6M), và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. LC/MS cho thấy phản ứng không hoàn thành, được phép tăng nhiệt độ trong bể

dầu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Tại thời điểm này, phản ứng đã hoàn thành. Được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra 4-(5-amino-2-metylphenyl)-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin ở dạng sản phẩm mong muốn với hiệu suất 84%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314,2, thời gian lưu = 0,48 phút.

Bước 3: EDC (1 đương lượng) và HOBT (1 đương lượng), tiếp theo là 4-(5-amino-2-metylphenyl)-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(triflometyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,04 M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô đã cô được hòa tan trong DMSO, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo tự động. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit.

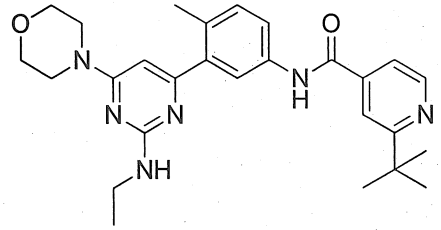
1H NMR (400MHz, <demos>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,69 (br. s., 8 H) 6,50 - 6,62 (m, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 1 H) 7,74- 7,82 (m, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,11 - 8,22 (m, 1 H) 8,32 - 8,43 (m, 1 H) 8,90 - 9,04 (m, 1 H) 10,82 - 10,90 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,3, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 695: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



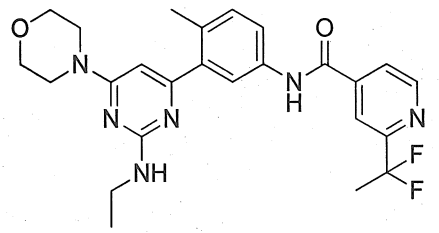
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H) 3,57 - 3,79 (m, 5 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 6,51 - 6,65 (m, 1 H)7,29 - 7,40 (m, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 3 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 3 H) 10,32 - 10,44 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 418,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 696: 2-(tert-butyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



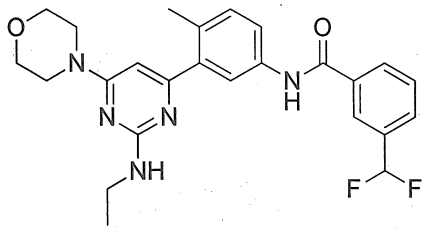
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,12 - 1,20 (m, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 2,23 - 2,33 (m, 3 H) 3,27 - 3,45 (m, 2 H) 3,72 - 3,80 (m, 5 H) 3,81 - 4,06 (m,3 H) 6,49 - 6,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 - 7,91 (m, 3 H) 8,65 - 8,78 (m, 1 H) 10,57 - 10,66 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,4, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 697: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



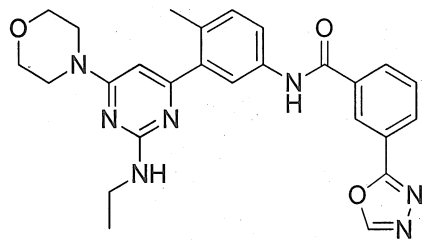
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,63 - 4,04 (m, 8 H) 6,47 - 6,62 (m, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 1 H) 7,54 -7,65 (m, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 1 H) 8,82 - 8,92 (m, 1 H) 10,73 - 10,85 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,3, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 698: 3-(điflometyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



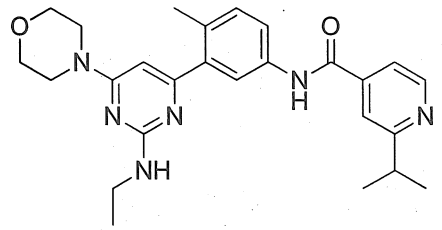
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,03 - 1,23 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,64 - 3,97 (m, 7 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m,1 H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 2 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,06 - 8,21 (m, 2 H) 10,48 - 10,63 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,3, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 699: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



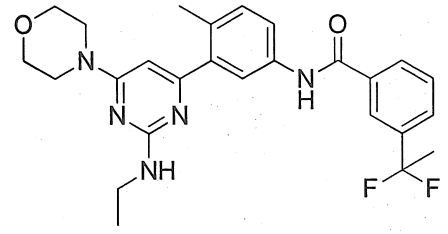
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 1 H) 3,59 - 3,78 (m, 5 H) 3,80 - 4,03(m, 1 H) 6,53 - 6,64 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,15 - 8,27 (m, 2 H) 8,56 - 8,64 (m, 1 H) 9,36 - 9,47 (m,1 H) 10,58 - 10,71 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 700: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



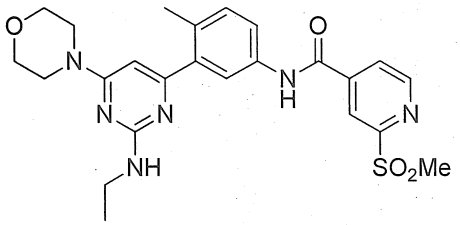
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 3 H) 1,27 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 3,67 - 3,78 (m, 7 H) 3,85 - 3,97(m, 2 H) 6,54 - 6,61 (m, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,62 - 7,80 (m, 3 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,65 - 8,72 (m, 1 H) 10,55 - 10,64 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,4, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 701: 3-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



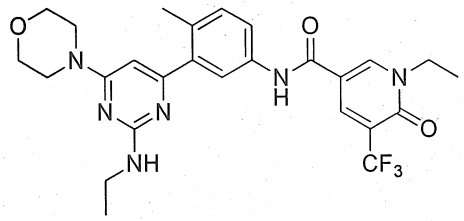
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,03 - 1,29 (m, 3 H) 1,97 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 3,55 - 3,72 (m, 6 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 6,48 - 6,57 (m, 1 H)7,28 - 7,41 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 2 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H) 7,97 - 8,13 (m, 2 H) 10,46 - 10,51 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,4, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 702: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



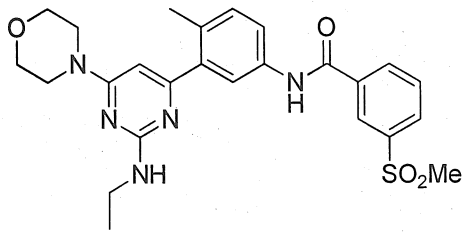
1H NMR (400MHz, <dmso>) v ppm 1,15 (s, 3 H) 2,30 (s, 4 H) 3,62 - 3,75 (m, 5 H) 3,85 - 3,99 (m, 1 H) 6,50 - 6,61 (m, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 1 H)7,74 - 7,93 (m, 2 H) 8,11 - 8,25 (m, 1 H) 8,46 - 8,56 (m, 1 H) 8,92 - 9,05 (m, 1 H) 10,88 - 10,97 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, thời gian lưu = 0,6 phút.

Ví dụ 703: 1-etyl-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



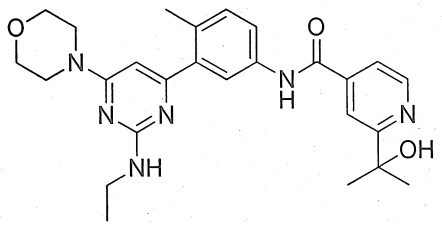
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 - 1,21 (m, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,39 - 3,44 (m, 2 H) 3,61 - 3,80 (m, 5 H) 3,85 - 3,98 (m, 1 H)4,02 - 4,15 (m, 2 H) 6,50 - 6,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 1 H) 7,67 - 7,84 (m, 2 H) 8,41 - 8,50 (m, 1 H) 8,74 - 8,87 (m, 1 H) 10,21 - 10,35 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,3, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 704: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



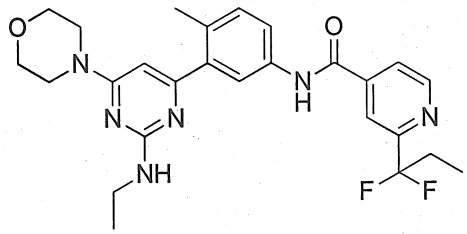
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,00 - 1,17 (m, 3 H) 2,23 - 2,35 (m, 4 H) 3,27 - 3,27 (m, 5 H) 3,47 - 3,56 (m, 4 H) 3,59 - 3,69 (m, 4 H) 6,00 -6,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 1 H) 8,43 - 8,52 (m, 1 H) 10,42 -10,51 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,3, thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 705: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



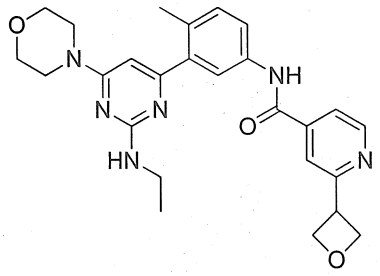
1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,19 (t, J=7,09 Hz, 3 H) 1,49 (s, 6 H) 2,32 (s, 4 H) 3,43 (br. s., 3 H) 3,73 - 3,79 (m, 5 H) 3,95 (br. s., 3 H)6,62 (s, 1 H) 6,64 - 6,65 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=5,04, 1,26 Hz, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,71 (d,J=5,04 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 477,3, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 706: 2-(1, 1-điflopropyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



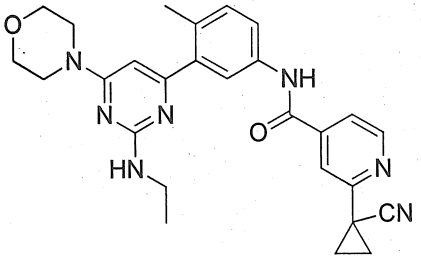
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (t, J=7,43 Hz, 3 H) 1,16 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,26 - 2,43 (m, 5 H) 3,69 (br. s., 9 H) 3,83 - 4,07 (m, 1 H)6,46 - 6,65 (m, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 1 H) 7,71 - 7,85 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 7,97 - 8,06 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,79 - 8,96 (m, 1 H) 10,71 -10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 707: N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit



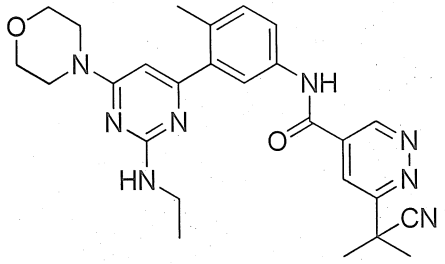
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,23 (m, 3 H) 2,24 - 2,35 (m, 3 H) 3,64 - 3,78 (m, 7 H) 3,86 - 3,98 (m, 1 H) 4,43 - 4,55 (m, 1 H) 4,77 -4,84 (m, 1 H) 4,89 - 4,94 (m, 1 H) 6,52 - 6,61 (m, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 3 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,76 - 8,86 (m, 1 H) 10,59 -10,67 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 708: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



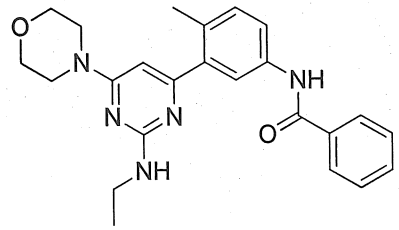
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,21 (m, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,62 - 3,79 (m, 5 H) 3,92 (br. s., 1H) 6,51 - 6,61 (m, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 - 7,96 (m, 2 H) 8,66 - 8,77 (m, 1 H) 10,71 - 10,77 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 709: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



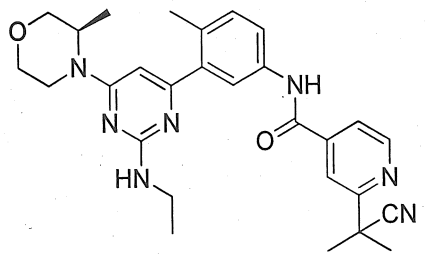
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,22 (m, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,27 - 2,34 (m, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,60 - 3,79 (m, 6 H) 3,83 - 4,00 (m,1 H) 6,51 - 6,62 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 2 H) 8,25 - 8,32 (m, 1 H) 9,55 - 9,68 (m, 1 H) 10,86 - 10,95 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,3, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 710: 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl) phenyl) benzamit



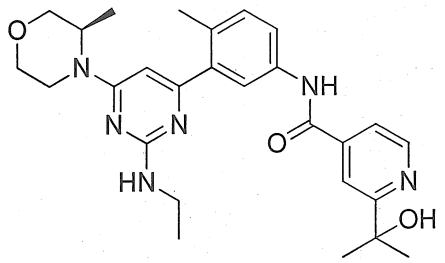
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,05 - 1,22 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,39 - 3,44 (m, 4 H) 3,64 - 3,94 (m, 6 H) 6,54 - 6,69 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m,1 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,96 - 8,12 (m, 3 H) 8,19 - 8,25 (m, 1 H) 10,51 - 10,59 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 711: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



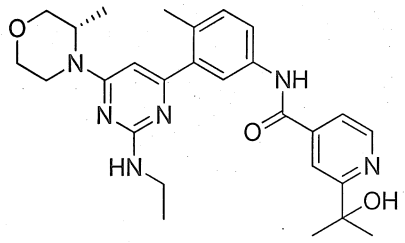
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 1,23 - 1,32 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,46 - 3,55 (m, 8 H) 6,48 - 6,58 (m, 1 H) 7,37 -7,44 (m, 1 H) 7,73 - 7,90 (m, 3 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,74 - 8,86 (m, 1 H) 10,69 - 10,77 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,3, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 712: (R)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl) isonicotinamit



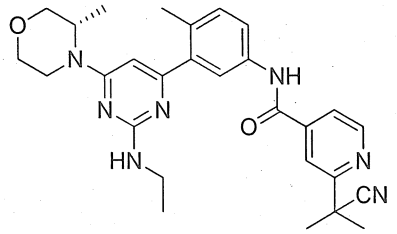
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 6 H) 1,46 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,54 - 3,78 (m, 2 H) 3,83 - 4,04 (m, 1 H) 6,51 - 6,60 (m, 1 H) 7,31 -7,47 (m, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H) 8,60 - 8,73 (m, 1 H) 10,61 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 713: (S)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl) isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 3 H) 1,23 - 1,31 (m, 3 H) 2,21 - 2,36 (m, 3 H) 3,55 - 4,40 (m, 8 H) 6,47 - 6,62 (m, 1 H) 7,35 -7,44 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H) 8,62 - 8,72 (m, 1 H) 10,60 - 10,74 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

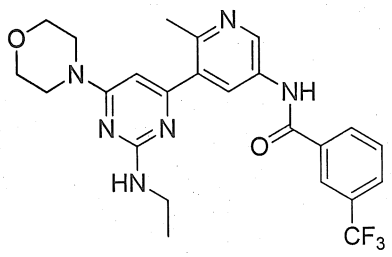
Ví dụ 714: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino)



pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit

1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 3 H) 1,21 - 1,32 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,23 - 2,34 (m, 3 H) 3,45 - 3,49 (m, 7 H) 6,46 - 6,61 (m,1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 3 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 8,75 - 8,86 (m, 1 H) 10,69 - 10,75 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,3, thời gian lưu = 0,79 phút.

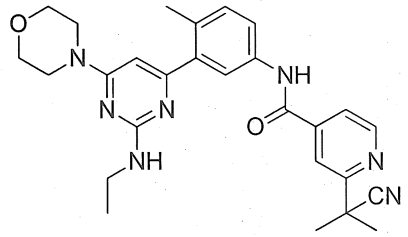
Ví dụ 716: N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (Chất trung gian B, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DME, tiếp theo là sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ trong lò vi sóng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 120°C. LC/MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Lớp hữu cơ được cô đến khô, hòa tan trong DMSO, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo tự động. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit với hiệu suất 43%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,06 - 1,24 (m, 3 H)

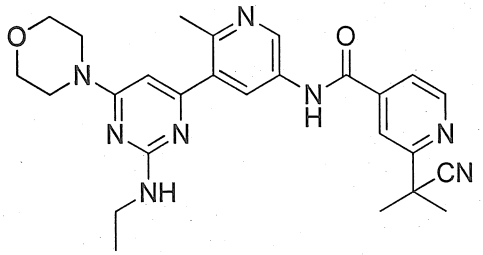
3,29 - 3,47 (m, 2 H) 3,64 - 3,76 (m, 11 H) 6,62 - 6,75 (m, 1 H) 7,63 - 7,86 (m, 1 H) 7,96 -8,04 (m, 1 H) 8,23 - 8,40 (m, 3 H) 8,85 - 8,98 (m, 1 H) 10,78 - 10,91 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 717: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



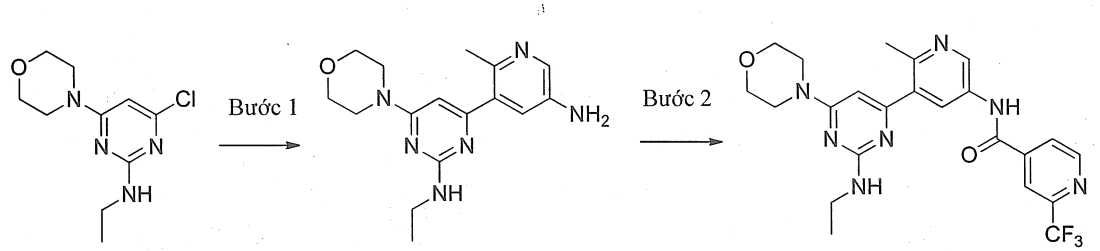
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,01 - 1,24 (m, 3 H) 1,75 (s, 5 H) 2,29 (s, 3 H) 3,27 - 3,45 (m, 2 H) 3,64 - 4,07 (m, 9 H) 6,45 - 6,58 (m, 1 H)7,28 - 7,47 (m, 1 H) 7,70 - 7,93 (m, 3 H) 7,93 - 8,11 (m, 1 H) 8,74 - 8,84 (m, 1 H) 10,65 - 10,81 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 718: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,01 - 1,16 (m, 3 H) 1,75 (s, 7 H) 2,51 (br. s., 3 H) 3,50 - 3,69 (m, 9 H) 6,08 - 6,20 (m, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 1 H) 8,74 - 8,88 (m, 2 H) 10,64 - 10,79 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 719: Tổng hợp N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit

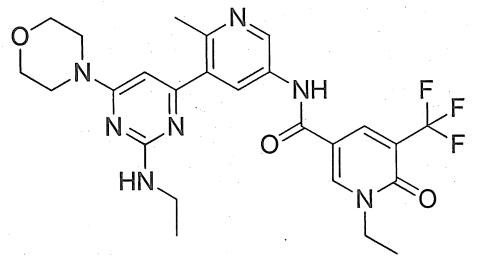


Bước 1: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,1 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,1 M), và hỗn hợp phản ứng này được sục nitơ và làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 4-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin ở dạng sản phẩm mong muốn với hiệu suất 79%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 315,1, thời gian lưu = 0,4 phút.

Bước 2: EDC (1 đương lượng) và HOAT (1 đương lượng), tiếp theo là 4-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(triflometyl)isonicotinic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,04 M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô đã cô được hòa tan trong DMSO, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo tự động. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit.

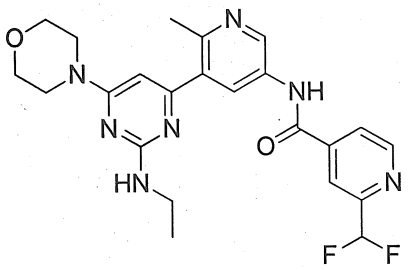
1H NMR (400MHz, <demos>) δ ppm 1,18 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 2,50 (br. s., 12 H) 3,29 - 3,55 (m, 1 H) 3,71 (br. s., 10 H) 3,78 (br. s., 13 H) 6,68 (br. s., 1 H) 8,22 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 11,07 (s, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,8, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 720: 1-etyl-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1, 6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



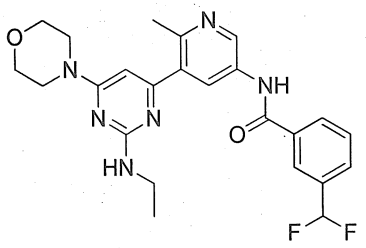
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,92 - 1,43 (m, 13 H) 3,28 - 3,51 (m, 3 H) 4,07 (s, 5 H) 6,54 - 6,73 (m, 1 H) 8,02 - 8,29 (m, 2 H) 8,47 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,68 - 8,94 (m, 3 H) 10,46 - 10,63 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 532,3, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 721: 2-(điflometyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, J=7,04 Hz, 5 H) 3,71 (br. s., 8 H) 6,42 - 6,46 (m, 1 H) 6,65 - 7,28 (m, 3 H) 8,06 - 8,07 (m, 1 H) 8,08(d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,93 - 8,97 (m, 3 H) 11,04 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,4, thời gian lưu = 0,46 phút.

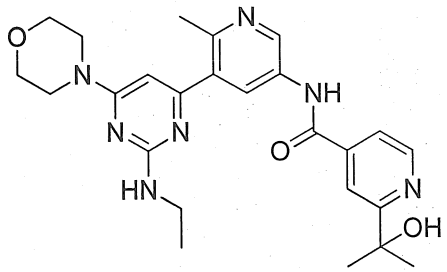
Ví dụ 722: 3-(điflometyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 3,20 (s, 1 H) 3,42 (br. s., 1 H) 3,71 (br. s., 3 H) 3,88 (br. s., 13 H) 4,14 (br. s., 19 H)6,69 (s, 3 H) 7,03 (s, 1 H) 7,17 (s, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 5 H) 7,84 (d, J=7,83 Hz, 4 H) 8,14 - 8,21 (m, 8 H) 8,33 (d, J=1,57 Hz, 3 H)

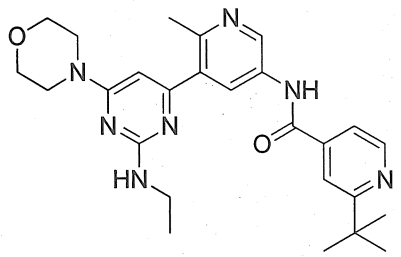
8,94 (d, J=2,35 Hz, 3 H) 10,80 (s, 3 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,3, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 723: N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl) isonicotinamit



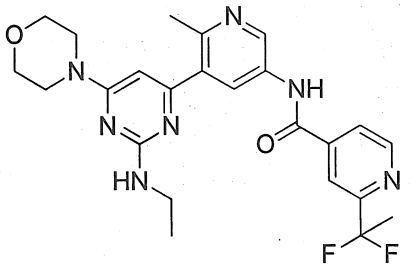
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,18 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 1,49 (s, 2 H) 2,54 (s, 1 H) 3,42 (br. s., 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,73 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,72 - 7,74 (m, 2 H) 7,72 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,31 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,72 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,94 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 478,8, thời gian lưu = 0,47 phút.

Ví dụ 724: 2-(tert-butyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



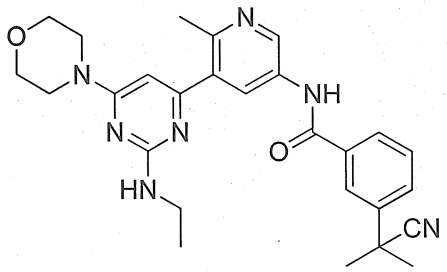
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 1,38 (s, 3 H) 3,21 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 3,35 (s, 1 H) 3,52 (br. s., 1 H) 3,59 - 3,64 (m, 1 H) 3,71 (br. s., 2 H) 6,69 (s, 4 H) 7,69 - 7,73 (m, 5 H) 7,69 - 7,74 (m, 5 H) 7,89 (s, 6 H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 5 H) 8,75 (d, J=4,70 Hz, 6 H) 8,94 (d, J=2,35 Hz, 5 H) 10,87 (s, 5 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,4, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 725: 2-(1, 1-đifloetyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



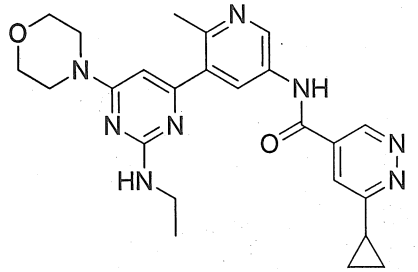
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,06 (t, J=19,17 Hz, 1 H) 2,34 - 2,69 (m, 3 H) 2,48 - 2,50 (m, 11 H) 2,53 - 2,54 (m, 1H) 3,42 (br. s., 3 H) 6,68 (s, 2 H) 8,05 (d, J=4,70 Hz, 2 H) 8,18 - 8,35 (m, 4 H) 8,89 - 8,97 (m, 4 H) 11,04 (s, 2 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,8, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 726: 3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) benzamit



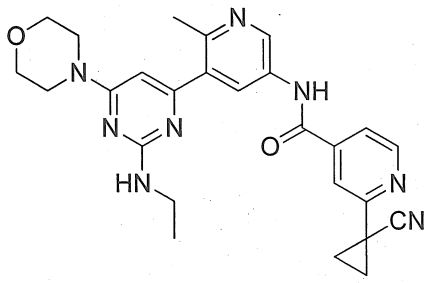
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 1,76 (s, 12 H) 3,42 (br. s., 1 H) 6,68 (br. s., 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,80 (d, J=7,83Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,94 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,71 (s, 2 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,5, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 727: 6-xyclopropyl-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) pyriđazin-4-carboxamit



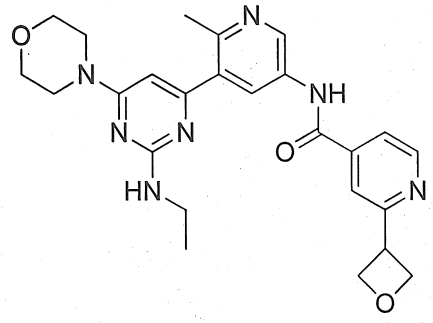
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,02 - 1,19 (m, 7 H) 2,27 - 2,37 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 6 H) 6,52 - 6,66 (m, 1 H) 7,80 -7,94 (m, 1 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H) 8,79 - 8,88 (m, 1 H) 9,30 - 9,41 (m, 1 H) 10,92 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,2, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 728: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



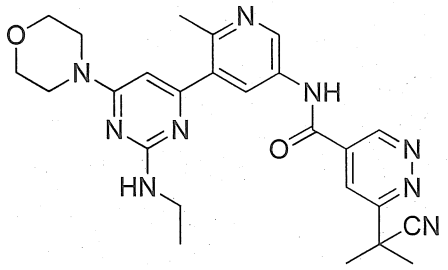
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,03 - 1,14 (m, 3 H) 1,51 - 1,59 (m, 3 H) 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 3,51 - 3,57 (m, 3 H) 3,60 -3,70 (m, 3 H) 6,07 - 6,22 (m, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 - 7,96 (m, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 1 H) 8,63 - 8,72 (m, 1 H) 8,79 - 8,85 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,3, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 729: N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(oxetan-3-yl) isonicotinamit



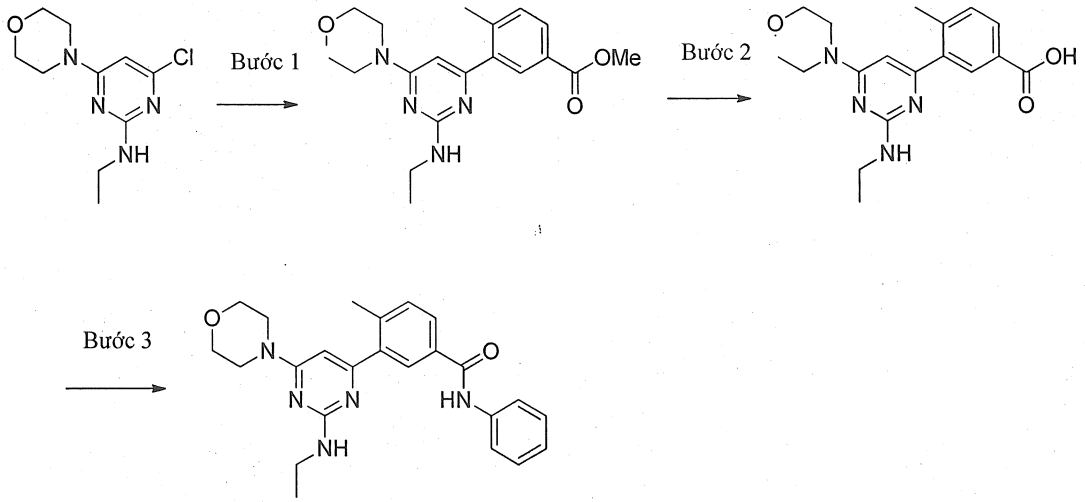
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,02 - 1,21 (m, 3 H) 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 3,79 - 3,94 (m, 8 H) 4,41 - 4,60 (m, 1 H) 4,76 - 4,88 (m, 2 H) 4,88 -4,94 (m, 1 H) 6,57 - 6,71 (m, 1 H) 7,68 - 7,88 (m, 2 H) 8,21 - 8,35 (m, 1 H) 8,76 - 8,99 (m, 2 H) 10,76 - 10,92 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,2, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 730: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) pyriđazin-4-carboxamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,21 (m, 3 H) 1,85 (s, 6 H) 3,39 - 3,40 (m, 9 H) 3,69 (br. s., 4 H) 8,20 - 8,43 (m, 2 H) 8,84 - 8,93 (m, 1H) 9,60 - 9,70 (m, 1 H) 11,04 - 11,16 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 731: -Tổng hợp 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-phenylbenzamit



Bước 1: Metyl 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (1,0 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N-etyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,6M), và phản ứng được tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Tại thời điểm này, phản ứng đã hoàn thành. Được làm nguội đến nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0%

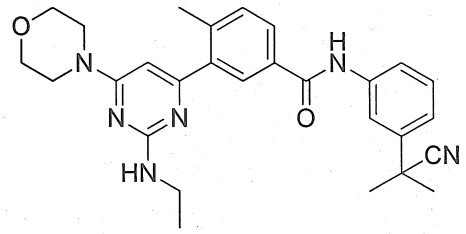
đến 100% etyl axetat trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzoat ở dạng sản phẩm mong muốn với hiệu suất 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 357,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Bước 2: Dung dịch lithi hyđroxit 2M được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzoat (1. đương lượng) trong THF (0,15M) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. 40% nguyên liệu ban đầu vẫn còn lại khi kiểm tra theo phương pháp LC/MS. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 70°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=2 và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra axit 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzoic với hiệu suất 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 343,4, thời gian lưu = 0,56 phút.

Bước 3: EDC (1 đương lượng) và HOBT (1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzoic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,01 M), tiếp theo là anilin (1,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô đã cô được hòa tan trong DMSO, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo tự động. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-phenylbenzamit.

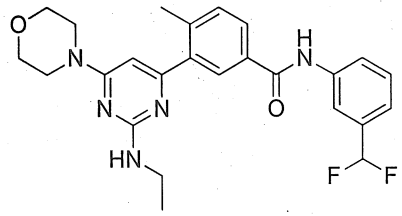
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,94 - 1,35 (m, 3 H) 2,38 - 2,41 (m, 3 H) 3,31 - 3,47 (m, 3 H) 3,62 - 3,81 (m, 10 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 6,96 -7,18 (m, 1 H) 7,27 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 - 7,59 (m, 1 H) 7,69 - 7,82 (m, 2 H) 7,98 - 8,16 (m, 2 H) 10,20 - 10,31 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 418,3, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 732: N-(3-(2-xyanopropan-2-yl) phenyl)-3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzamit



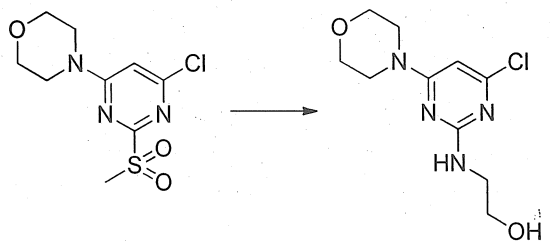
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,02 - 1,22 (m, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 2,34 - 2,42 (m, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 3 H) 3,67 - 3,78 (m, 5 H) 3,84 - 4,02 (m,1 H) 6,59 - 6,69 (m, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H) 8,00 - 8,15 (m, 2H) 10,33 - 10,44 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,4, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 733: N-(3-(điflometyl) phenyl)-3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzamit



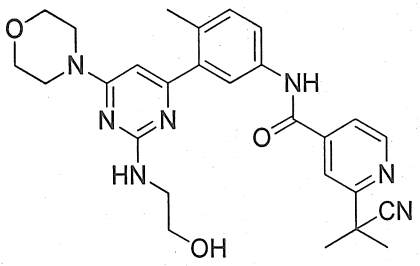
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 3,69 (br. s., 6 H) 3,85 - 4,02 (m, 2 H) 6,56 - 6,70 (m, 1 H) 6,86- 6,93 (m, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 7,42 - 7,63 (m, 2 H) 7,83 - 7,97 (m, 1 H) 8,01 - 8,11 (m, 3 H) 10,41 -10,50 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,3, thời gian lưu = 0,76 phút.

Tổng hợp 2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) amino) etanol



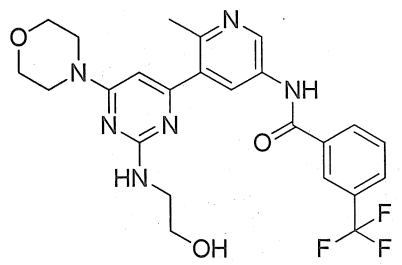
Etanolamin (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) theo tỷ lệ 1:1 THF: DMF (0,17M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)etanol với hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 259,1/261, thời gian lưu = 0,39 phút.

Ví dụ 734: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



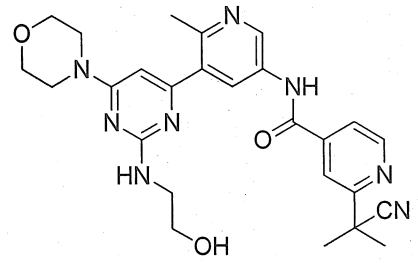
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,40 (br. s., 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,56 - 3,65 (m, 4 H) 3,67 - 3,78 (m, 4 H) 6,61- 6,69 (m, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,73 - 8,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,4, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 735: N-(5-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



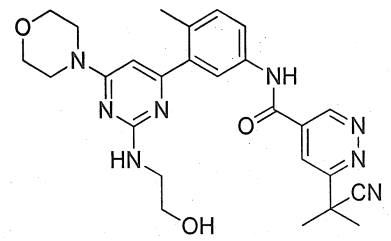
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,45 - 2,46 (m, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 3,49 - 3,54 (m, 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 8 H) 6,58 - 6,67 (m, 1 H) 7,69 -7,83 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,17 - 8,33 (m, 3 H) 8,83 - 8,93 (m, 1 H) 10,71 - 10,85 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,3, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 736: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



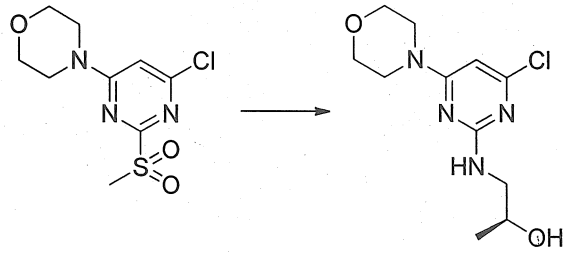
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 3,56 (d, J=5,09 Hz, 8 H) 6,63 - 6,74 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 8,22 - 8,41(m, 1 H) 8,83 - 8,99 (m, 2 H) 10,88 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,3, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 737: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) pyriđazin-4-carboxamit



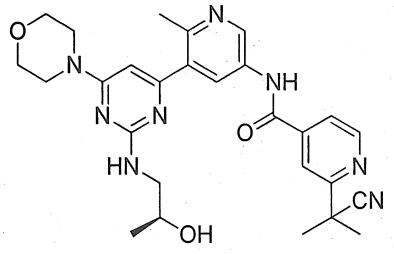
LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Tổng hợp (S)-1-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) amino) propan-2-ol



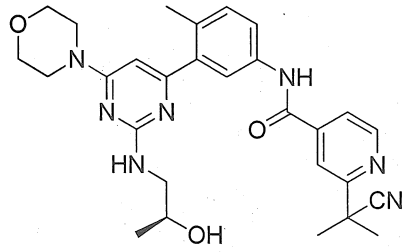
(S)-1-aminopropan-2-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra (S)-1-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)propan-2-ol l với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/274,9, thời gian lưu = 0,44 phút.

Ví dụ 738: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



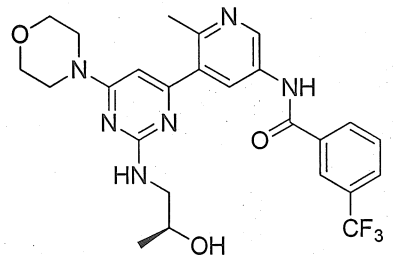
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,00 - 1,11 (m, 3 H) 1,71 (s, 7 H) 2,45 - 2,49 (m, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,30 - 3,43 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m,5 H) 3,74 - 3,84 (m, 4 H) 6,58 - 6,67 (m, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 - 8,28 (m, 1 H) 8,74 - 8,81 (m, 1H) 8,84 - 8,89 (m, 1 H) 10,88 - 10,99 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,3, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 739: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



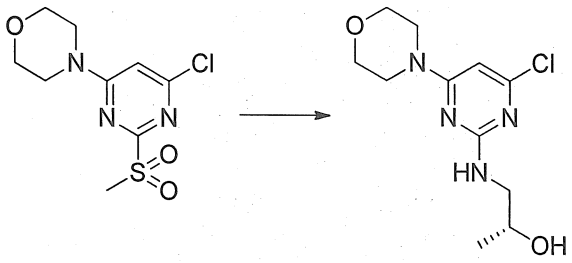
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,99 - 1,11 (m, 3 H) 1,70 (s, 6 H) 2,22 - 2,31 (m, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 1 H) 3,57 - 3,93 (m, 10 H) 6,49 - 6,57(m, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 7,69 - 7,88 (m, 3 H) 7,93 - 7,99 (m, 1 H) 8,73 - 8,80 (m, 1 H) 10,67 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 740: (S)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



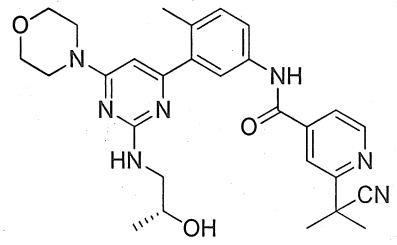
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 - 1,15 (m, 3 H) 2,50 - 2,52 (m, 3 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 3,69 (br. s., 6 H) 3,75 - 3,93 (m, 4 H) 6,65 - 6,71(m, 1 H) 7,43 - 7,59 (m, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 - 8,06 (m, 1 H) 8,21 - 8,38 (m, 3 H) 8,89 - 8,95 (m, 1 H) 10,79 - 10,89 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,67 phút.

Tổng hợp (R)-1-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) amino) propan-2-ol



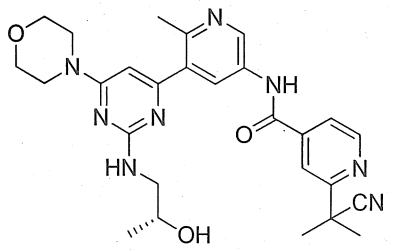
(R)-1-aminopropan-2-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra (R)-1-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)propan-2-ol l với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/274,9, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 741: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



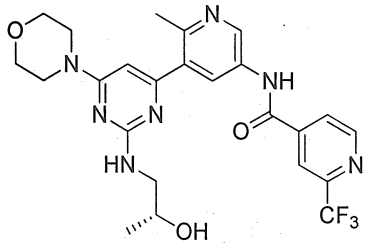
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,03 - 1,11 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,26 - 2,35 (m, 3 H) 3,17 - 3,30 (m, 1 H) 3,35 - 3,47 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m,9 H) 6,55 - 6,65 (m, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,73 - 7,93 (m, 3 H) 7,96 - 8,03 (m, 1 H) 8,75 - 8,86 (m, 1 H) 10,70 - 10,78 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 742: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



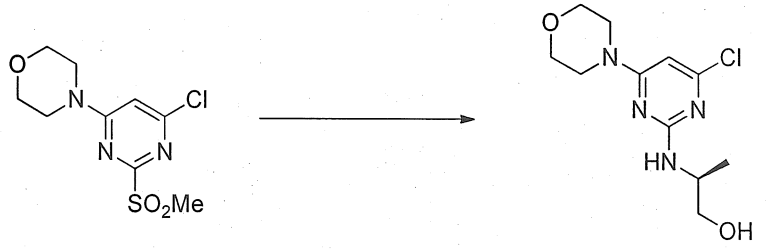
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,00 - 1,11 (m, 3 H) 1,71 (s, 6 H) 2,46 - 2,47 (m, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 9 H) 6,56 - 6,69 (m,1 H) 7,76 - 7,89 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 8,19 - 8,30 (m, 1 H) 8,76 - 8,90 (m, 2 H) 10,82 - 10,94 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 743: (R)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



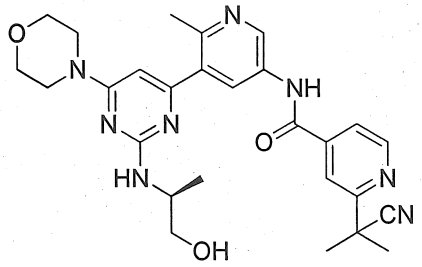
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,02 - 1,17 (m, 3 H) 2,50 - 2,51 (m, 3 H) 3,18 - 3,31 (m, 1 H) 3,65 - 3,86 (m, 9 H) 6,64 - 6,73 (m, 1 H) 7,76 -7,86 (m, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,23 - 8,36 (m, 3 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 10,80 - 10,88 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

Tổng hợp (S)-2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) amino) propan-1-ol



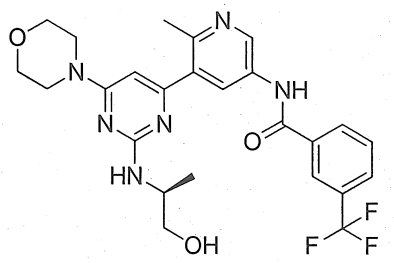
(S)-2-aminopropan-1-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. làm nguyên liệu ban đầu còn lại khi kiểm tra theo phương pháp LCMS thêm (S)-2-aminopropan-1-ol (4,0 đương lượng) và DIEA (4 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp đã khuấy này trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra để tạo ra (S)-2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)propan-1-ol với hiệu suất 88%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/274,8, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 744: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



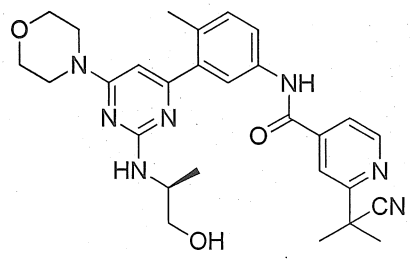
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 - 1,29 (m, 3 H) 1,76 (s, 6 H) 2,51 (s, 3 H) 3,70 (br. s., 12 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,02(s, 1 H) 8,26 - 8,36 (m, 1 H) 8,79 - 8,93 (m, 2 H) 10,89 - 11,00 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,6 phút.

Ví dụ 745: (S)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



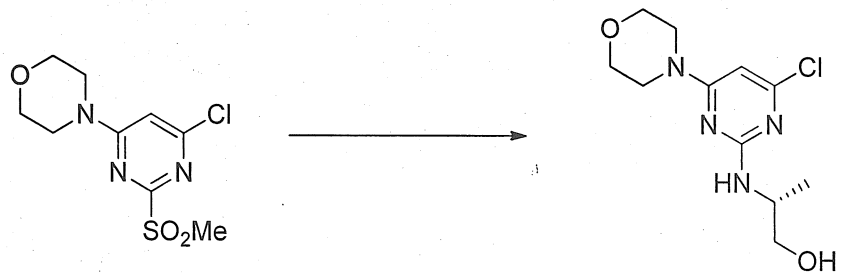
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 - 1,18 (m, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 3 H) 3,28 - 3,53 (m, 10 H) 3,99 - 4,05 (m, 1 H) 6,56 - 6,68 (m, 1 H) 7,32 -7,44 (m, 1 H) 7,68 - 7,84 (m, 1 H) 7,93 - 8,01 (m, 1 H) 8,18 - 8,35 (m, 3 H) 8,81 - 8,91 (m, 1 H) 10,74 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 746: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



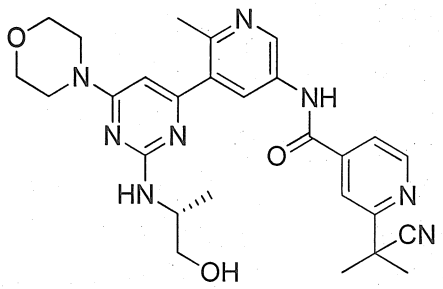
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,26 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,61 - 3,82 (m, 6 H) 3,82 - 4,22 (m, 3 H) 6,47 - 6,68 (m, 1 H)7,26 - 7,49 (m, 1 H) 7,70 - 8,10 (m, 4 H) 8,76 - 8,86 (m, 1 H) 10,68 - 10,77 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,3, thời gian lưu = 0,72 phút.

Tổng hợp (R)-2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) amino) propan-1-ol



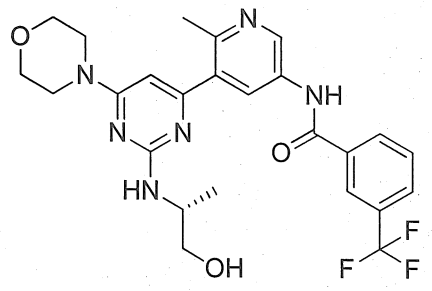
(R)-2-aminopropan-1-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18 M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Khi phản ứng chưa hoàn thành theo phương pháp LCMS thì (R)-2-aminopropan-1-ol (4,0 đương lượng) và DIEA (4 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra để tạo ra (R)-2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)propan-1-ol với hiệu suất 92%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/274,8, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 747: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



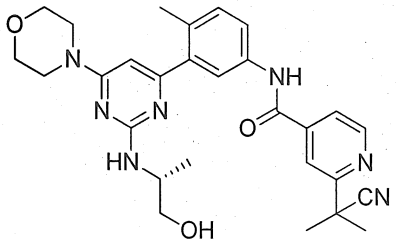
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 - 1,27 (m, 3 H) 1,76 (s, 6 H) 2,51 - 2,52 (m, 2 H) 3,70 (br. s., 8 H) 6,60 - 6,75 (m, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1H) 7,97 - 8,07 (m, 1 H) 8,22 - 8,35 (m, 1 H) 8,78 - 8,95 (m, 2 H) 10,88 - 10,99 (m, 1 H)), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,3, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 748: (R)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



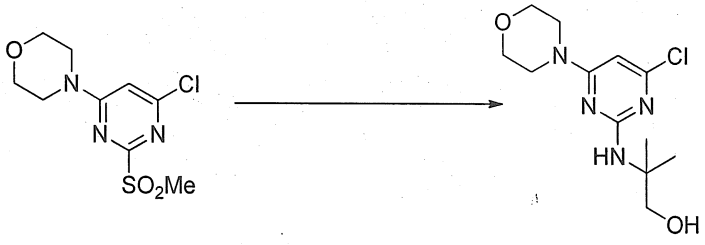
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 - 1,28 (m, 3 H) 2,50 - 2,55 (m, 3 H) 3,42 - 3,48 (m, 2 H) 3,69 (d, J=4,30 Hz, 8 H) 4,01 - 4,16 (m, 1 H)6,62 - 6,75 (m, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 1 H) 8,23 - 8,37 (m, 3 H) 8,86 - 8,98 (m, 1 H) 10,78 - 10,89 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 749: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



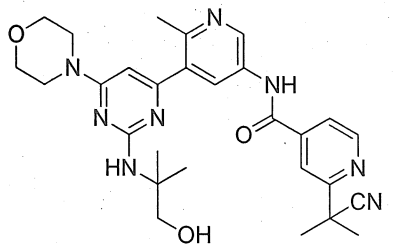
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 - 1,24 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 3 H) 3,61 - 3,78 (m, 5 H) 3,82 - 4,24 (m, 2 H)6,53 - 6,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 1 H) 7,64 - 7,93 (m, 3 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 8,72 - 8,87 (m, 1 H) 10,67 - 10,76 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,3, thời gian lưu = 0,7 phút.

Tổng hợp 2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) amino)-2-metylpropan-1-ol



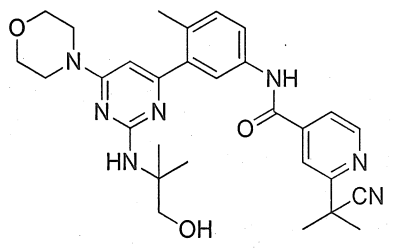
2-amino-2-metylpropan-1-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18 M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra để tạo ra (R)-2-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)propan-1-ol . LCMS (*m/z*) (M+H) = 287,1, thời gian lưu = 0,5 phút.

Ví dụ 750: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



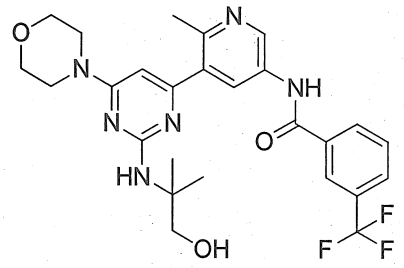
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (s, 5 H) 1,76 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,66 - 3,79 (m, 9 H) 6,65 - 6,75 (m, 1 H) 7,12 -7,23 (m, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H) 8,29 - 8,37 (m, 1 H) 8,80 - 8,94 (m, 2 H) 10,93 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,2, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 751: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



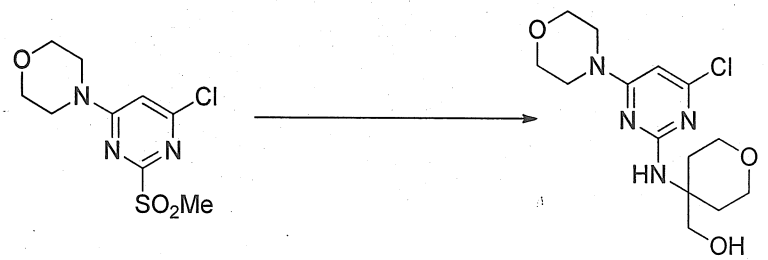
LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,4, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 752: N-(5-(2-((1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,37 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,66 - 3,95 (m, 8 H) 6,64 - 6,76 (m, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 1 H)7,95 - 8,06 (m, 1 H) 8,22 - 8,44 (m, 3 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H) 10,73 - 10,89 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,3, thời gian lưu = 0,7 phút.

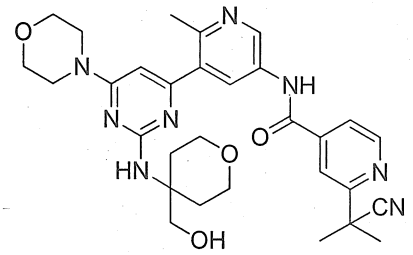
Ví dụ 753: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((4-(hyđroxymetyl) tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



Tổng hợp (4-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metanol

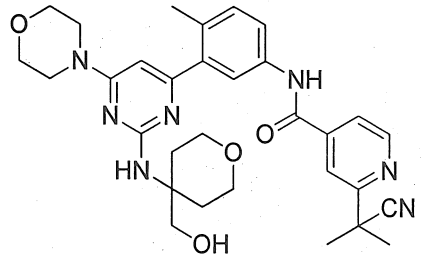
2-amino-2-metylpropan-1-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân

không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra (4-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metanol. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329, thời gian lưu = 0,47 phút.



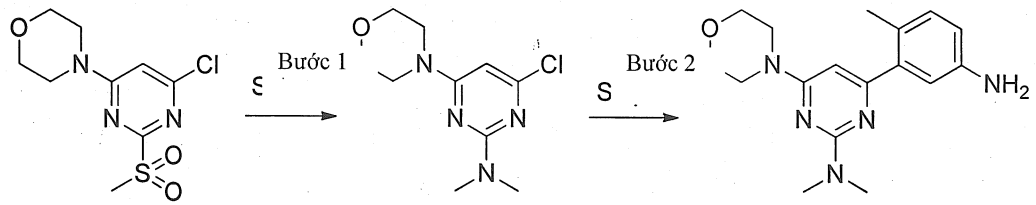
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 (s, 6 H) 1,96 - 2,13 (m, 2 H) 2,47 - 2,56 (m, 3 H) 3,67 - 3,86 (m, 8 H) 6,63 - 6,72 (m,1 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 8,25 - 8,37 (m, 1 H) 8,75 - 8,89 (m, 2 H) 10,86 - 10,95 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 573,4,3, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 754: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((4-(hyđroxymetyl) tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 572,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

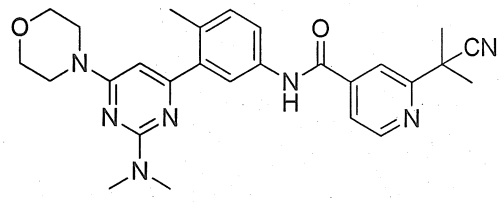
Tổng hợp 4-(5-amino-2-metylphenyl)-N,N-đimetyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin



Bước 1: Dung dịch đimetylamin trong etanol (2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong 1,4-đioxan (0,18M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó hai sản phẩm được quan sát với sản phẩm mong muốn ở dạng sản phẩm chính. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 4-clo-N,N-đimetyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 57%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 243,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

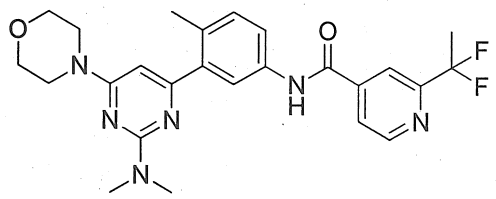
Bước 2: 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,3 đương lượng), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N,N-đimetyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,14 M), và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 35 phút trong lò vi sóng. LC/MS cho thấy phản ứng không hoàn thành, được phép tăng nhiệt độ trong bể dầu ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Tại thời điểm này, phản ứng đã hoàn thành. Được làm nguội đến nhiệt độ phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không để tạo ra 4-(5-amino-2-metylphenyl)-N,N-đimetyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin ở dạng sản phẩm mong muốn với hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314, thời gian lưu = 0,41 phút.

Ví dụ 755: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



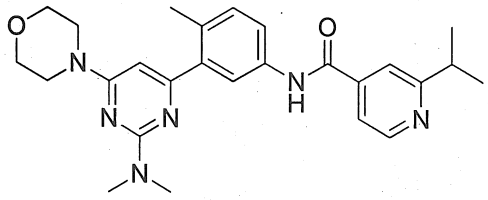
1H NMR (400MHz,<cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 6 H) 3,78 (br. s., 5 H) 4,03 (br. s., 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,61 Hz, 1H) 7,65 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,2, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 756: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



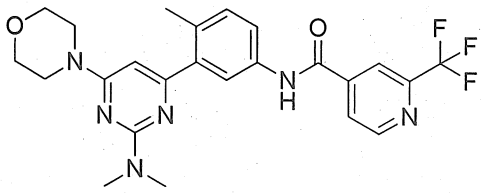
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,03 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 6 H) 3,78 (br. s., 5 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 757: N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



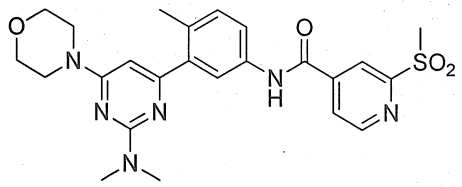
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 (t, *J*=7,24 Hz, 1 H) 1,22 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,84 - 3,25 (m, 7 H) 3,63 (br. s., 3 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,55 - 8,04 (m, 3 H) 8,63 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,1, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 758: N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



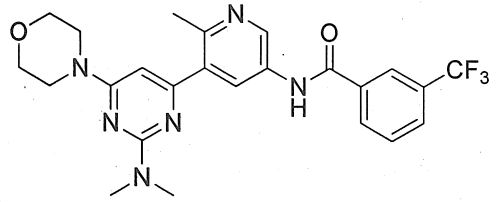
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 6 H) 3,78 (br. s., 5 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1H) 7,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,92 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 759: N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



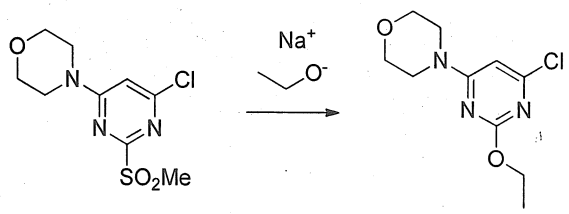
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 7 H) 3,78 (br. s., 7 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1H) 7,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,1, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 760: N-(5-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (chất trung gian B, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-N,N-đimetyl-6-morpholinopyrimiđin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DME, tiếp theo là sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,10 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ trong lò vi sóng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 120°C. LC/MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Lớp hữu cơ được cô đến khô, hòa tan trong DMSO, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo tự động. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(5-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở ạng chất rắn mịn với 19% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 3,26 (s, 6 H) 3,80 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 6,61 (s, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

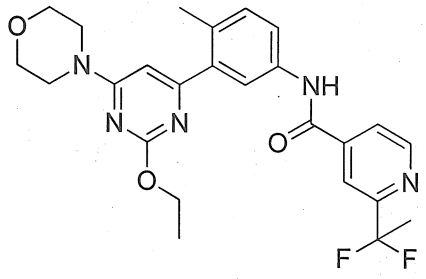
Tổng hợp 4-(6-clo-2-etoxypyrimiđin-4-yl) morpholin



21% natri etoxit trong etanol (2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan đến

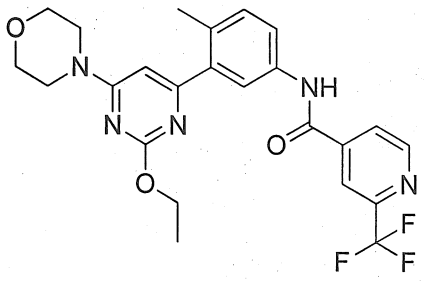
4-(6-clo-2-etoxypyrimiđin-4-yl) morpholin với hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 244/245,9, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 761: 2-(1, 1-đifloetyl)-N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



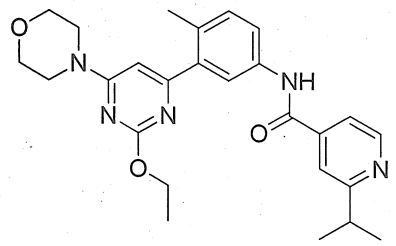
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,99 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,63 (br. s., 8 H) 4,33 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 6,54- 6,68 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 2 H) 7,88 - 8,02 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H) 8,75 - 8,88 (m, 1 H) 10,55 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 762: N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit



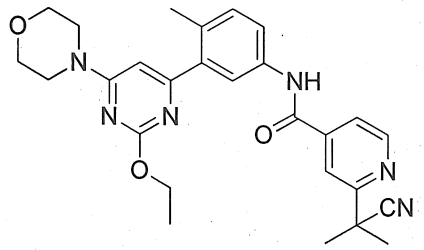
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,63 (br. s., 8 H) 4,32 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 6,55 - 6,74 (m, 1 H) 7,19 -7,40 (m, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 2 H) 8,03 - 8,20 (m, 1 H) 8,25 - 8,38 (m, 1 H) 8,88 - 9,01 (m, 1 H) 10,58 - 10,81 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 763: N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



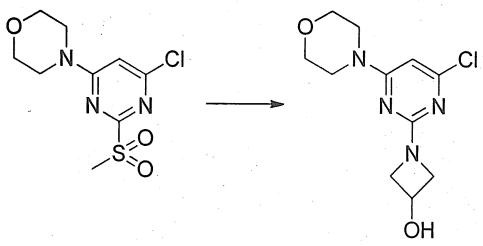
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,99 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,63 (br. s., 8 H) 4,33 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 6,54- 6,68 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 2 H) 7,88 - 8,02 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H) 8,75 - 8,88 (m, 1 H) 10,55 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 764: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



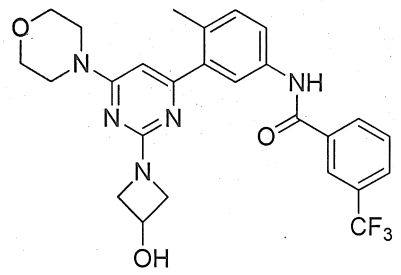
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,69 (d, J=2,74 Hz, 9 H) 4,36 - 4,50 (m, 2 H) 6,63 - 6,78 (m, 1 H) 7,27- 7,39 (m, 1 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,76 - 8,81 (m, 1 H) 10,59 - 10,71 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Tổng hợp 1-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)azetiđin-3-ol



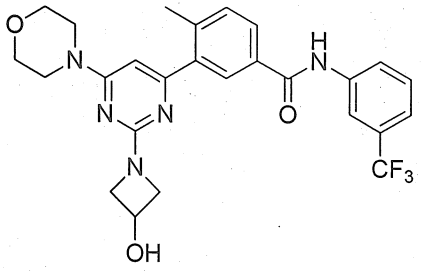
Azetiđin-3-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong THF (0,01M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thể hiện 50% nguyên liệu ban đầu có mặt theo phương pháp LC/MS. 5ml DMF và phần khác của azetiđin-3-ol (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 1-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)azetiđin-3-ol với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 271/273, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 765: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl) benzamit



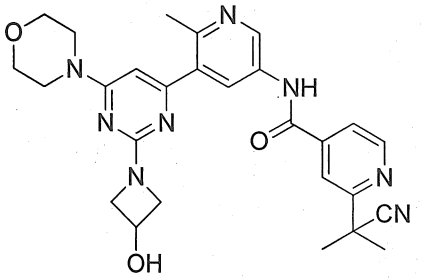
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,62 (br. s., 6 H) 3,78 - 3,96 (m, 3 H) 4,25 - 4,39 (m, 1 H) 4,48 - 4,59 (m, 1 H) 6,44 - 6,69 (m, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 1 H) 7,65 - 7,83 (m, 3 H) 7,88 - 7,98 (m, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 2 H) 10,45 - 10,61 (m, 1 H) 12,20 - 12,34 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 766: 3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl) phenyl) benzamit



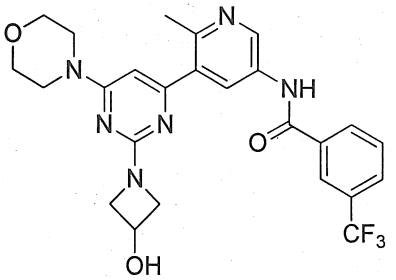
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 - 2,37 (m, 3 H) 3,54 - 3,70 (m, 6 H) 3,75 - 3,95 (m, 3 H) 4,23 - 4,40 (m, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 7,34 -7,43 (m, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 2 H) 7,86 - 8,08 (m, 3 H) 8,14 - 8,21 (m, 1 H) 10,44 - 10,53 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 767: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,4, thời gian lưu = 0,56 phút.

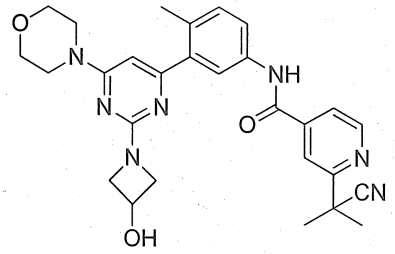
Ví dụ 768: N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 - 2,37 (m, 3 H) 3,54 - 3,70 (m, 6 H) 3,75 - 3,95 (m, 3 H) 4,23 - 4,40 (m, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 7,34 -7,43 (m, 1 H) 7,47 - 7,62

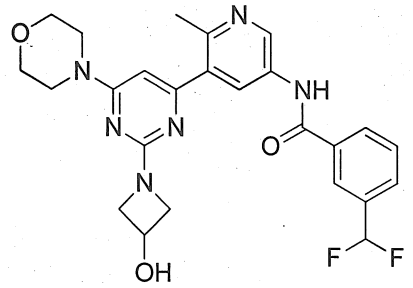
(m, 2 H) 7,86 - 8,08 (m, 3 H) 8,14 - 8,21 (m, 1 H) 10,44 - 10,53 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,3, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 769: N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



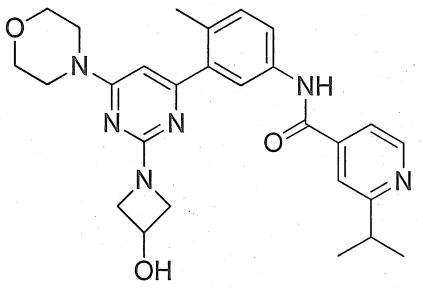
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,41 - 3,67 (m, 4 H) 3,71 - 4,09 (m, 3 H) 4,13 - 4,35 (m, 1 H) 4,42 - 4,59 (m, 1 H)6,53 - 6,69 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H) 8,73 - 8,85 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,3, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 770: 3-(điflometyl)-N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) benzamit



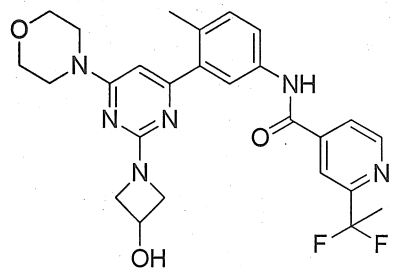
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,60 - 3,74 (m, 4 H) 3,84 - 3,99 (m, 2 H) 4,27 - 4,43 (m, 2 H) 4,49 - 4,69 (m, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,63 -7,79 (m, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 1 H) 8,09 - 8,20 (m, 2 H) 8,24 - 8,33 (m, 1 H) 8,88 - 8,95 (m, 1 H) 10,70 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 771: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



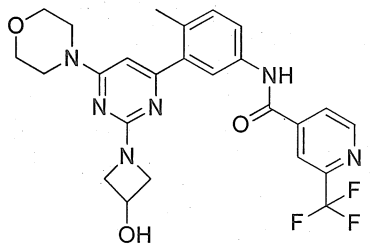
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,22 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,97 - 3,14 (m, 1 H) 3,56 - 3,73 (m, 5 H) 3,78 - 3,91 (m, 3 H) 4,22 - 4,40(m, 2 H) 4,45 - 4,58 (m, 1 H) 6,46 - 6,60 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,86 (m, 2 H) 8,59 - 8,67 (m,1 H) 10,49 - 10,58 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 772: 2-(1, 1-đifloetyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit



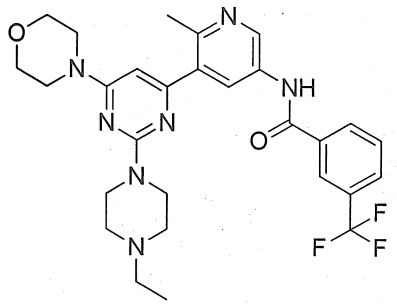
1H NMR (400MHz, <dmso>) ™δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,65 - 3,70 (m, 6 H) 3,82 - 3,96 (m, 4 H) 4,30 - 4,43 (m, 2 H) 4,50 - 4,68 (m, 1 H)6,50 - 6,60 (m, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,77 - 7,92 (m, 2 H) 7,96 - 8,08 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 1 H) 8,79 - 8,94 (m, 1 H) 10,70 - 10,84 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 773: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit



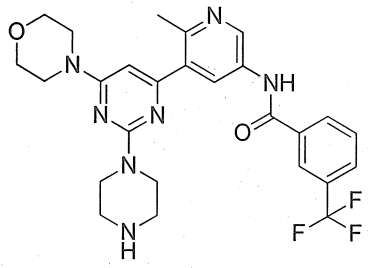
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,56 - 3,77 (m, 6 H) 3,80 - 3,98 (m, 3 H) 4,31 - 4,43 (m, 2 H) 4,49 - 4,68 (m, 1 H) 6,52 - 6,69 (m,1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,76 - 7,91 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 1 H) 8,32 - 8,40 (m, 1 H) 8,93 - 9,07 (m, 1 H) 10,72 - 10,92 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,3, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 774: N-(5-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



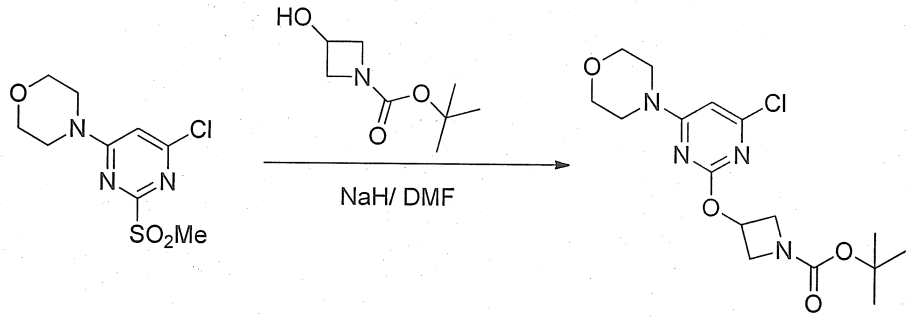
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,24 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 2,38 - 2,67 (m, 6 H) 3,19 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 3,54 (d, J=11,35 Hz, 1 H) 3,63 - 3,70(m, 4 H) 3,77 (br. s., 6 H) 4,74 (d, J=14,09 Hz, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 8,01 (d, J=7,43 Hz, 2 H) 8,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,28 (br. s.,1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,33 (s, 2 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 556,3, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 775: N-(6-metyl-5-(6-morpholino-2-(piperazin-1-yl) pyrimiđin-4-yl) pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



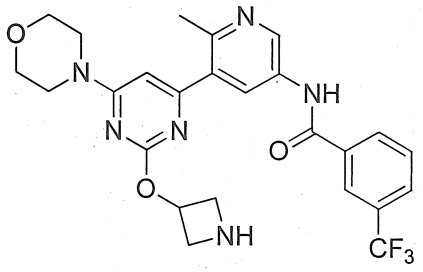
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,55 (s, 1 H) 3,17 (br. s., 1 H) 3,29 (s, 1 H) 3,66 (br. s., 5 H) 3,92 (br. s., 4 H) 6,40 (s, 1 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H)8,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,33 (s, 2 H) 8,88 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Tổng hợp tert-butyl 3-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) oxy) azetiđin-1-carboxylat



Dung dịch natri hyđrua 60% (1,2 đương lượng) được bổ sung vào N-BOC-3-azetiđinol (1,2 đương lượng) trong DMF (0,36M) trong bình được sấy khô bằng lửa, tiếp theo là 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra tert-butyl 3-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)oxy)azetiđin-1-carboxylatvới hiệu suất 84%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 371,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 776: N-(5-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit

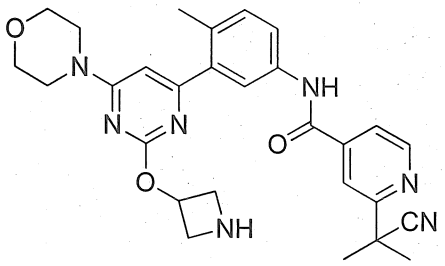


N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (chất trung gian B, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)oxy)azetiđin-1-carboxylat (1,0 đương lượng) trong DME, tiếp theo là sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH2Cl2 (0,10 đương lượng), và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,00 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ trong lò vi sóng trong thời gian 20 phút đến nhiệt độ 120°C. LC/MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra tert-butyl 3-((4-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)pyriđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)oxy)azetiđin-1-carboxylat với 60% hiệu suất. 30% TFA trong DCM được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm thô đã cô được hòa tan trong DMSO, lọc qua bộ lọc sắc ký lỏng cao áp và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo tự động. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(5-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit.

1H NMR (400MHz, <demos>) δ ppm 3,29 - 3,51 (m, 2 H) 3,60 - 3,78 (m, 4 H) 3,82 - 4,10 (m, 5 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 4,58 -4,66 (m, 1 H) 4,78 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 5,31 - 5,51 (m, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 1 H) 7,74 - 7,89 (m, 1 H) 7,98 -

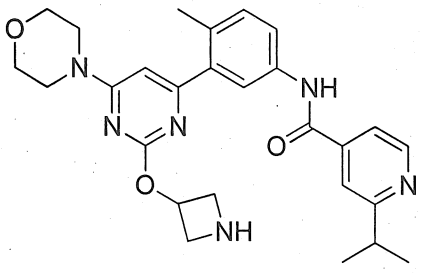
8,07 (m, 1 H) 8,24 - 8,34 (m, 4 H) 8,43- 8,53 (m, 1 H) 8,83 - 8,90 (m, 1 H) 10,92 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,4, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 777: N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl) isonicotinamit



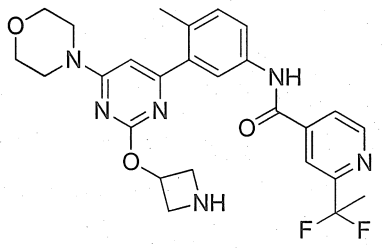
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,27 - 2,36 (m, 3 H) 3,66 - 3,69 (m, 8 H) 4,01 - 4,14 (m, 2 H) 4,29 - 4,40 (m, 2 H) 5,25 - 5,38 (m,1 H) 6,60 - 6,69 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,95 - 8,01 (m, 1 H) 8,75 - 8,84 (m, 1 H) 10,56 - 10,61 (m, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,4, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 778: N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



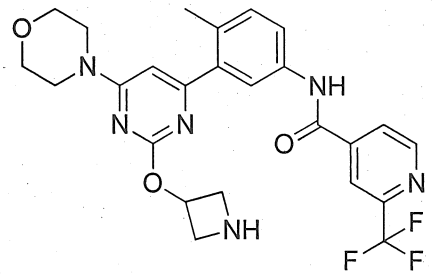
LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,3, thời gian lưu = 0,49 phút.

Ví dụ 779: N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



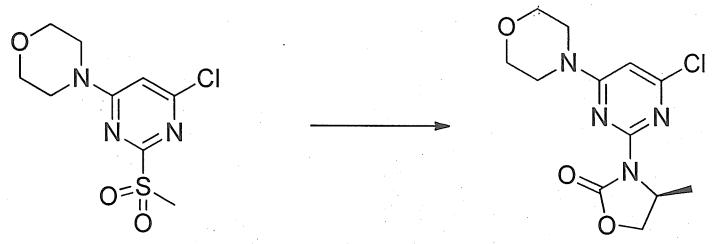
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,96 - 2,10 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,64 (d, J=5,48 Hz, 6 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 4,27 - 4,43 (m, 3 H) 5,27 - 5,40(m, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 - 8,07 (m, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 1 H) 8,66 - 8,77 (m,1 H) 8,83 - 8,90 (m, 1 H) 8,93 - 9,07 (m, 1 H) 10,61 - 10,75 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,3, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 780: N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit



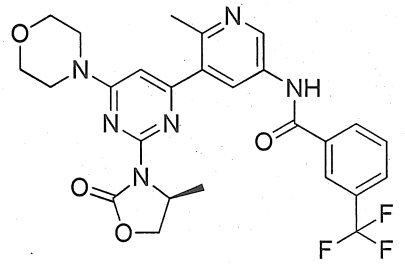
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,95 - 4,25 (m, 8 H) 4,26 - 4,44 (m, 3 H) 5,25 - 5,41 (m, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m,1 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H) 8,14 - 8,23 (m, 1 H) 8,31 - 8,38 (m, 1 H) 8,57 - 8,78 (m, 1 H) 8,92 - 9,06 (m, 2 H) 10,67 - 10,78 (m, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,2, thời gian lưu = 0,62 phút.

Tổng hợp (S)-3-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metyloxazoliđin-2-on



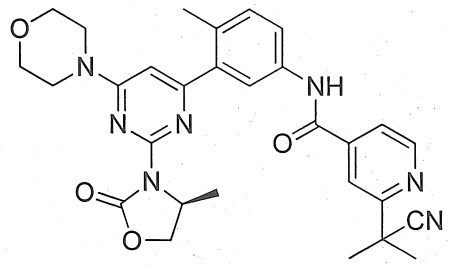
Natri hyđrua (2,1 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa (S)-4-metyloxazoliđin-2-on (2 đương lượng) trong THF (0,27M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra (S)-3-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metyloxazoliđin-2-on . LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 781: (S)-N-(6-metyl-5-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



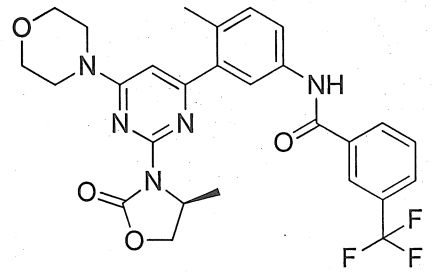
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,39 (d, J=5,87 Hz, 4 H) 2,51 - 2,67 (m, 5 H) 3,86 - 4,07 (m, 3 H) 4,55 - 4,79 (m, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,53 -7,64 (m, 1 H) 7,68 - 8,40 (m, 5 H) 8,91 - 9,06 (m, 1 H) 10,75 - 10,91 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 782: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) phenyl) isonicotinamit



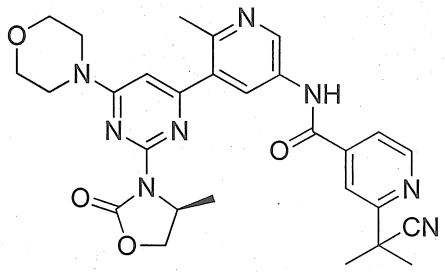
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,99 - 1,51 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 4,28 - 4,84 (m, 2 H) 6,25 - 6,95 (m, 1 H) 7,16 - 8,12 (m, 7 H) 8,64 - 8,89(m, 1 H) 10,51 - 10,65 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,2, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 783: (S)-N-(4-metyl-3-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) phenyl)-3-(triflometyl) benzamit



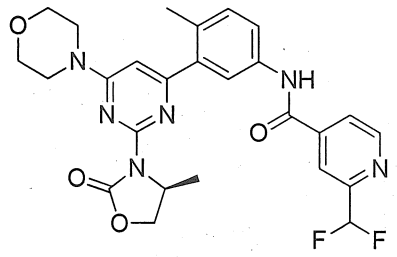
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,33 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 3,63 (br. s., 8 H) 7,18 - 8,30 (m, 7 H) 10,34 - 10,57 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 784: (S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) pyriđin-3-yl) isonicotinamit



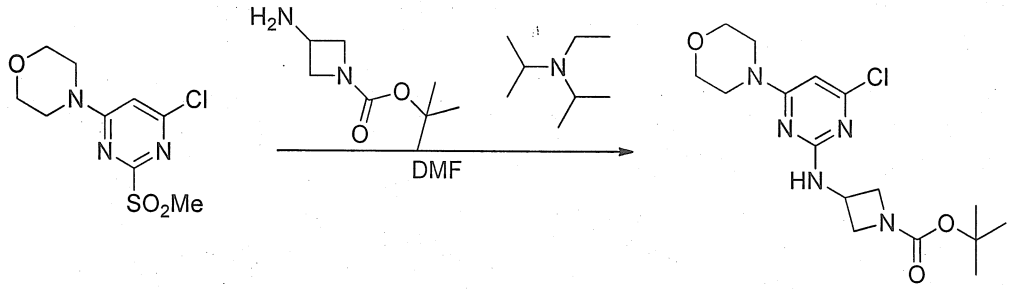
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,37 (d, J=5,87 Hz, 4 H) 1,54 - 1,86 (m, 9 H) 4,26 - 4,81 (m, 4 H) 6,55 - 6,85 (m, 2 H) 7,51 (br. s., 21 H) 8,65 - 9,00 (m, 2 H) 10,72 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,6 phút.

Ví dụ 785: (S)-2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



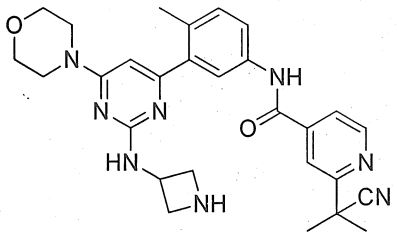
LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,2, thời gian lưu = 0,71 phút.

Tổng hợp tert-butyl 3-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)azetiđin-1-carboxylat



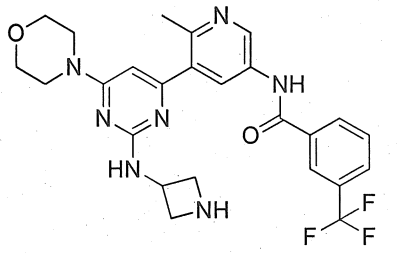
Tert-butyl 3-aminoazetiđin-1-carboxylat (2,0 đương lượng) và DIEA (2 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl) pyrimiđin-4-yl) morpholin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,36M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat và pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra tert-butyl 3-((4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)amino)azetiđin-1-carboxylat với hiệu suất 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 371,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 786: N-(3-(2-(azetiđin-3-ylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl) isonicotinamit



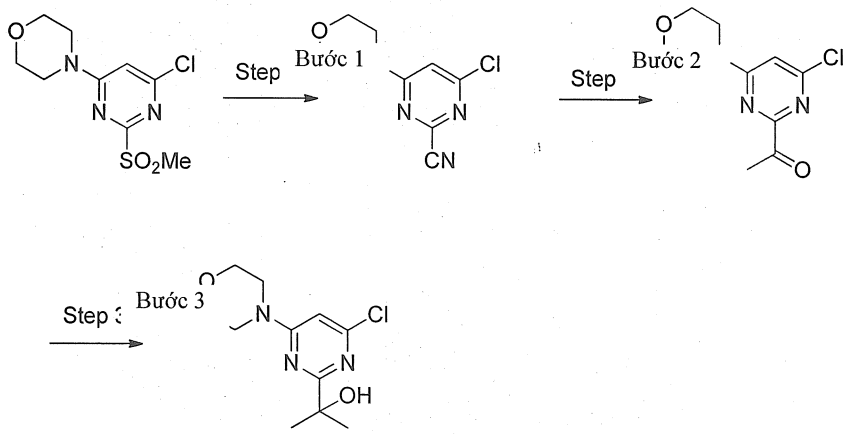
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,25 - 2,34 (m, 3 H) 3,61 - 3,73 (m, 6 H) 3,90 - 4,04 (m, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,73 - 4,94 (m,1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 7,94 - 8,05 (m, 1 H) 8,52 - 8,64 (m, 1 H) 8,74 - 8,84 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,3, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 787: N-(5-(2-(azetiđin-3-ylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,3, thời gian lưu = 0,63 phút.

Tổng hợp 2-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) propan-2-ol



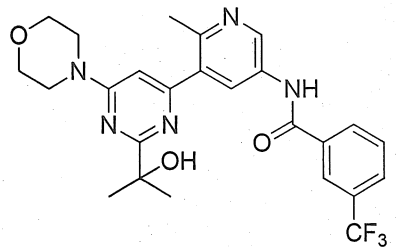
Bước 1: 4-(6-clo-2-(metylsulfonyl)pyrimiđin-4-yl)morpholin(1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa natri xyanua (1,2 đương lượng) trong 1:1 DMSO: nước (0,12M) và trietylenđiamin (0,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Khi nguyên liệu ban đầu còn lại theo LC/MS thì natri xyanua (4 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và khi hỗn hợp phản ứng còn lại huyền phù thì nước 1:1 nước được bổ sung vào hỗn hợp này: DMSO cho hỗn hợp phản ứng chuyển thành dung dịch. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat pha hữu cơ đã tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-carbonitril với hiệu suất 20%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 243,1, thời gian lưu = 0,39 phút.

Bước 2: Metyl magie bromua 3M trong THF được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-carbonitril (1,0 đương lượng) trong THF (0,024M) ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 20 phút. Sau đó, phản ứng này được đưa đến nhiệt độ môi trường và được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Pha hữu cơ đã

tách được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 1-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)etanon với hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 242,1/244, thời gian lưu = 0,59 phút.

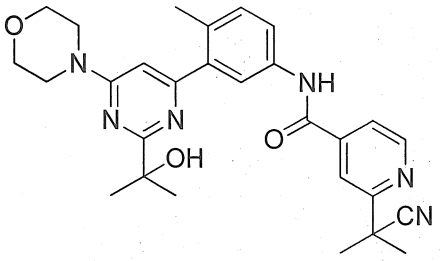
Bước 3: Metyl magie bromua 3M (5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl) etanon (1 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C trong THF (0,33M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 phút. Sau đó, phản ứng được đưa đến nhiệt độ môi trường và được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 2-(4-clo-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)propan-2-ol với hiệu suất 22%.

Ví dụ 788: N-(5-(2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



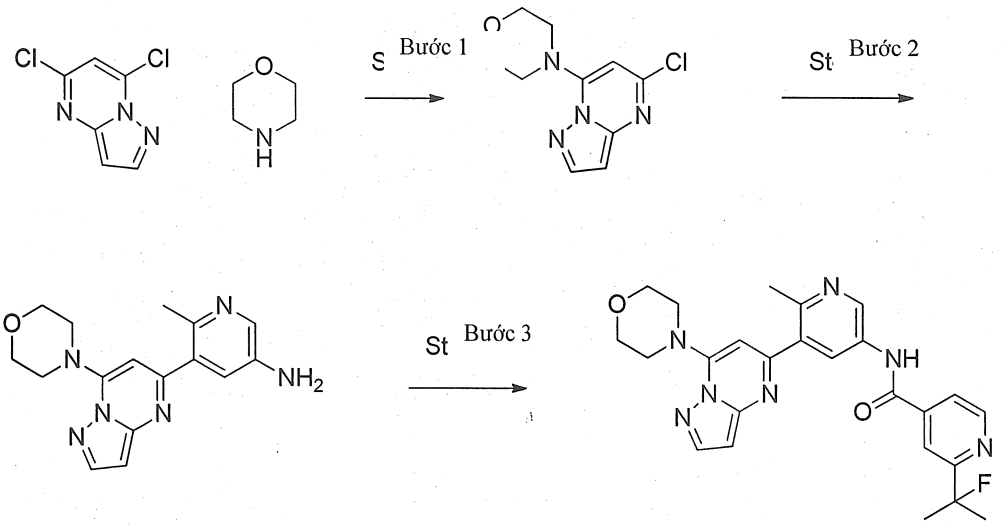
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,44 (s, 6 H) 3,56 - 3,87 (m, 7 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 3H) 8,82 - 8,88 (m, 1 H) 10,68 - 10,76 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 789: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 790: Tổng hợp 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



Bước 1: Morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào 5,7-điclopyrazolo(1,5-a)pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong etanol (thể tích: 15mL) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. 50% chuyển hóa thành sản phẩm được quan sát thấy bởi LCMS. Morpholin (1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được làm nóng lại trong lò vi sóng trong 10 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng thô được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô đã cô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô trong chân không đến 4-(5-

clopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-7-yl)morpholin ở dạng sản phẩm mong muốn với hiệu suất 90%.LCMS (*m/z*) (M+H) = 239/240,8, thời gian lưu = 0,63 phút.

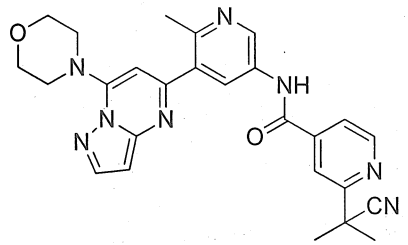
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,72 - 3,87 (m, 8 H) 6,35 - 6,44 (m, 1 H) 6,48 - 6,57 (m, 1 H) 8,09 - 8,22 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 239/240,8, thời gian lưu = 0,63 phút.

Bước 2: Natri cacbonat (2,0 đương lượng, dung dịch nước2M) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-clopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-7-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,2 đương lượng) trong DME (0,3M) và hỗn hợp này được loại khí trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ trong bể dầu trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 120°C. Metanol được bổ sung vào và hỗn hợp này và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 20% metanol trong DCM). Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-amin với 78% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 311,1, thời gian lưu = 0,42 phút.

Bước 3: N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,0 đương lượng), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hyđrat (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,18M) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa 3x bằngh nước và dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0% đến 20% metanol trong DCM) và tinh chế lại theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo (axetonitril, TFA/nước). Các phân đoạn tinh khiết được trung hòa bằng chất rắn natri bicacbonat và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-

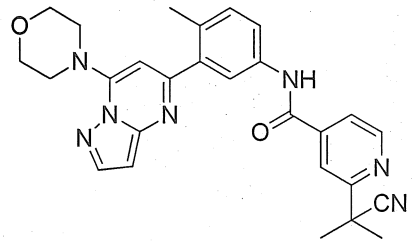
(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit ở dạng chất rắn màu trắng với 46% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,60 - 1,76 (m, 6 H) 2,58 - 2,65 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,55 - 6,69 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 8,02 - 8,10 (m,1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 1 H) 8,70 - 8,85 (m, 1 H) 8,94 - 9,05 (m, 1 H) 10,88 - 10,97 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 791: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo [1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



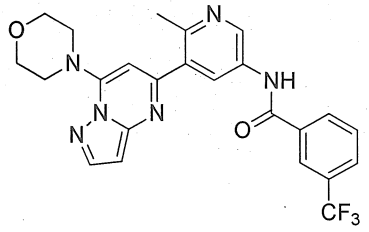
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,60 - 2,71 (m, 3 H) 3,72 - 3,93 (m, 8 H) 6,58 - 6,71 (m, 2 H) 7,85 - 7,95 (m, 1 H) 8,03 - 8,08 (m,1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 8,42 - 8,48 (m, 1 H) 8,78 - 8,87 (m, 1 H) 9,00 - 9,13 (m, 1 H) 10,97 - 11,08 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 792: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit



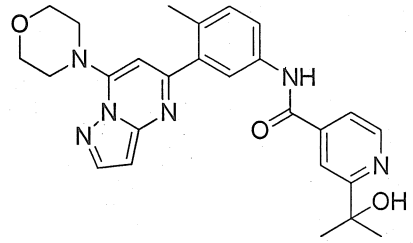
LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,2, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 793: N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



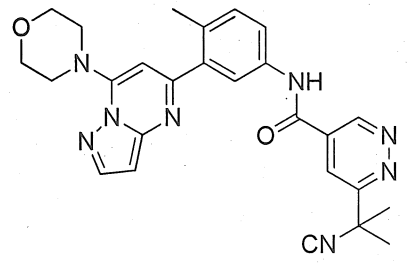
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,58 - 2,70 (m, 3 H) 3,79 - 3,84 (m, 8 H) 6,56 - 6,68 (m, 2H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,13 -8,23 (m, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 2 H) 8,39 - 8,46 (m, 1 H) 8,98 - 9,09 (m, 1 H) 10,80 - 10,91 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,4, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 794: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit



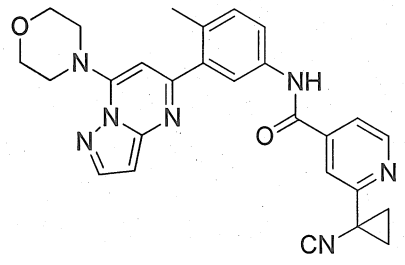
LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 795: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



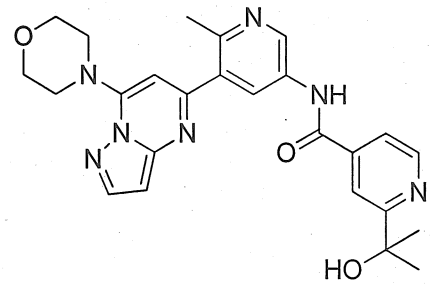
1H NMR (400MHz,<dmso>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,35 - 2,42 (m, 3 H) 3,74 - 3,89 (m, 8 H) 6,44 - 6,52 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,30 - 7,42 (m,1 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H) 9,55 - 9,69 (m, 1 H) 10,77 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, thời gian lưu =0,65 phút.

Ví dụ 796: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 - 1,78 (m, 2 H) 1,84 - 1,88 (m, 2 H) 2,34 - 2,40 (m, 3 H) 3,74 - 3,92 (m, 8 H) 6,42 - 6,50 (m, 1 H) 6,55 -6,64 (m, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 2 H) 7,84 - 7,97 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 1 H) 8,62 - 8,75 (m, 1 H) 10,58 - 10,66 (m, 1 H)), LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,1, thời gian lưu = 0,7 phút.

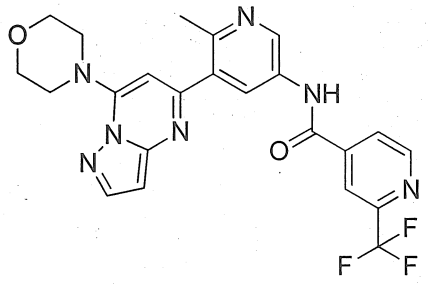
Ví dụ 797: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,49 (s, 6 H) 2,59 - 2,73 (m, 3 H) 3,66 - 3,91 (m, 9 H) 6,53 - 6,69 (m, 2 H) 7,71 - 7,81 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m,2 H) 8,44 - 8,57 (m, 1 H)

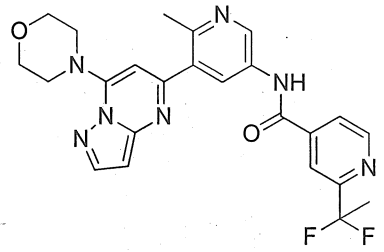
8,68 - 8,79 (m, 1 H) 9,04 - 9,14 (m, 1 H) 10,99 - 11,08 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,1, thời gian lưu = 0,5 phút.

Ví dụ 798: N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



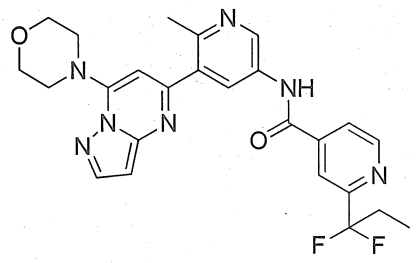
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,52 - 2,62 (m, 3 H) 3,69 - 3,83 (m, 7 H) 6,43 - 6,63 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 2 H) 8,28 - 8,41 (m, 2 H) 8,88 -9,01 (m, 2 H) 10,90 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 799: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



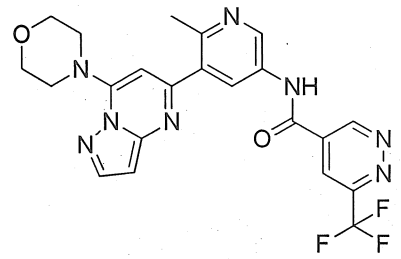
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,91 - 2,12 (m, 3 H) 2,55 - 2,65 (m, 4 H) 3,82 (s, 8 H) 6,57 - 6,59 (m, 1 H) 6,62 - 6,64 (m, 1 H) 8,00 - 8,10 (m,1 H) 8,17 - 8,27 (m, 2 H) 8,29 - 8,38 (m, 1 H) 8,84 - 9,01 (m, 2 H) 10,88 - 10,97 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 800: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



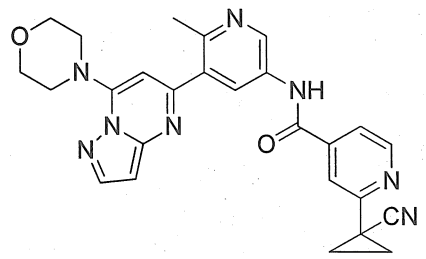
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,85 - 1,02 (m, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 4 H) 3,82 (s, 8 H) 6,55 - 6,59 (m, 1 H) 6,61 - 6,66 (m, 1 H) 7,98 - 8,10 (m,1 H) 8,15 - 8,26 (m, 2 H) 8,29 - 8,37 (m, 1 H) 8,85 - 9,02 (m, 2 H) 10,86 - 10,98 (m, 1 H)), LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 801: N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



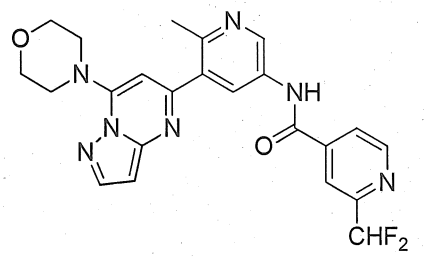
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,77 (s, 8 H) 6,48 - 6,64 (m, 2 H) 8,08 - 8,20 (m, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 1 H) 8,63 - 8,75 (m, 1 H)8,82 - 8,95 (m, 1 H) 9,83 - 9,97 (m, 1 H) 11,00 - 11,19 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 802: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



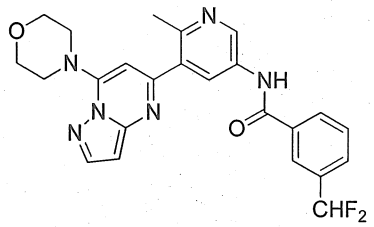
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 2 H) 2,57 - 2,62 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,53 - 6,68 (m, 2 H) 7,79 - 7,84 (m,1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H) 8,32 - 8,38 (m, 1 H) 8,68 - 8,77 (m, 1 H) 8,92 - 9,01 (m, 1 H) 10,85 - 10,94 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 481,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 803: 2-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



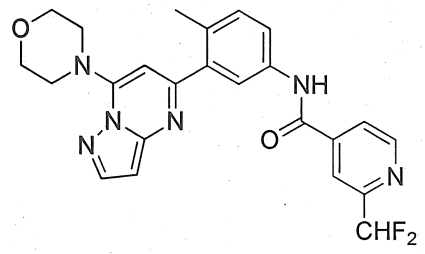
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,53 - 2,62 (m, 3 H) 3,69 - 3,86 (m, 8 H) 6,52 - 6,65 (m, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,14 -8,20 (m, 2 H) 8,30 - 8,39 (m, 1 H) 8,83 - 8,90 (m, 1 H) 8,95 - 9,03 (m, 1 H) 10,93 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,1, thời gian lưu = 0,6 phút.

Ví dụ 804: 3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



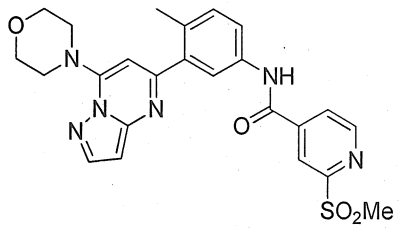
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,56 - 2,63 (m, 4 H) 3,82 (s, 8 H) 6,53 - 6,67 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 8,11 - 8,25 (m,3 H) 8,33 - 8,47 (m, 1 H) 8,94 - 9,04 (m, 1 H) 10,69 - 10,77 (m, 1 H)LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 805: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit



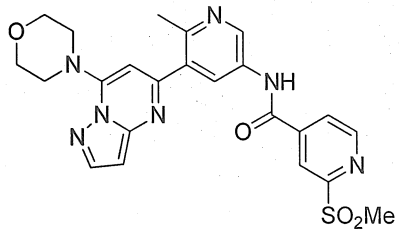
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,30 - 2,34 (m, 2 H) 3,26 - 3,30 (m, 4 H) 3,70 - 3,86 (m, 8 H) 6,37 - 6,46 (m, 1 H) 6,50 - 6,60 (m, 1 H) 7,25 -7,34 (m, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 2 H) 8,06 - 8,21 (m, 2 H) 8,42 - 8,52 (m, 1 H) 8,87 - 8,99 (m, 1 H) 10,74 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 806: N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



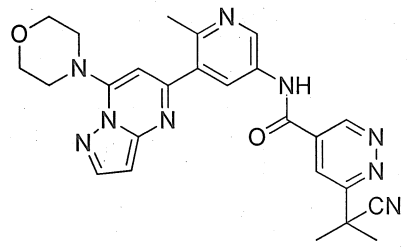
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,81 (s, 9 H) 6,42 - 6,51 (m, 1 H) 6,55 - 6,63 (m, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 1 H)7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 2 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H) 10,64 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 807: N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



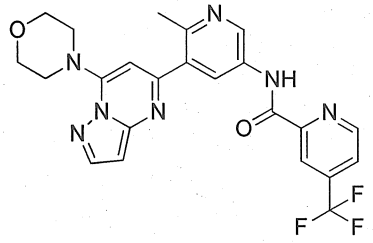
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 3,27 - 3,41 (m, 3 H) 3,78 - 3,89 (m, 8 H) 6,51 - 6,70 (m, 2 H) 8,14 - 8,25 (m, 2 H) 8,34 - 8,38 (m,1 H) 8,56 - 8,61 (m, 1 H) 8,94 - 9,07 (m, 2 H) 11,06 - 11,11 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 808: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)pyriđazin-4-carboxamit



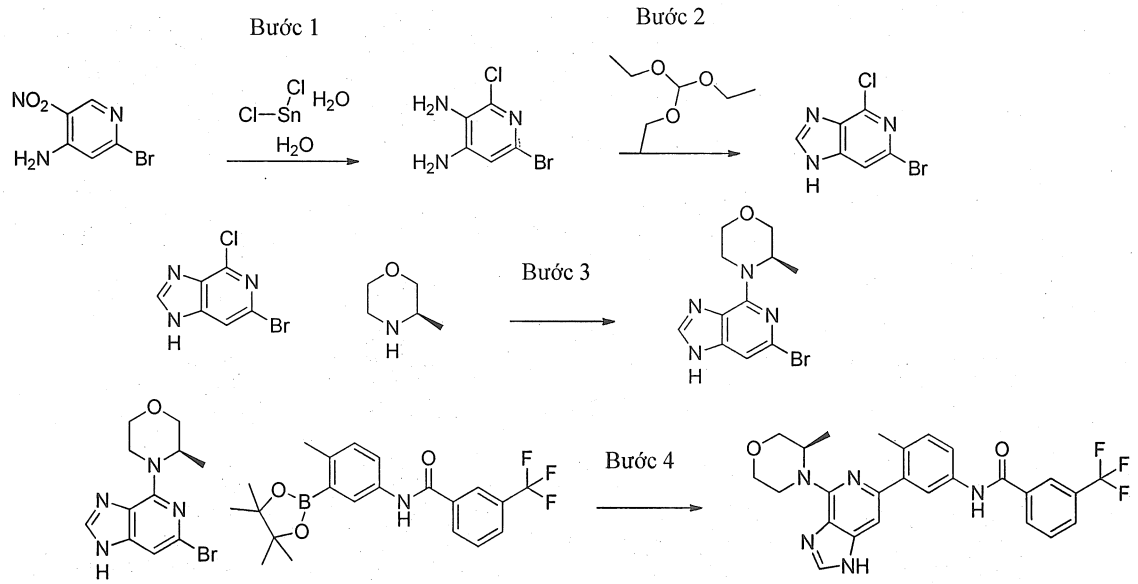
1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,58 - 2,63 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,52 - 6,70 (m, 2 H) 8,15 - 8,24 (m, 1 H) 8,31 - 8,37 (m, 2 H)8,92 - 8,97 (m, 1 H) 9,62 - 9,71 (m, 1 H) 11,02 - 11,09 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 810: N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,56 - 2,61 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,51 - 6,70 (m, 2 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 8,32 - 8,40 (m,1 H) 8,50 - 8,56 (m, 1 H) 8,99 - 9,15 (m, 2 H) 11,15 - 11,22 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,1, thời gian lưu = 0,7 phút.

Ví dụ 811: (R)-N-(4-metyl-3-(4-(3-metylmorpholino)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Dung dịch chứa 2-bromo-N-metyl-5-nitro-4-pyriđinamin (1,0 đương lượng) trong dung dịch HCl đậm đặc (0,29M) trong 500ml RB được tăng nhiệt độ đến90°C. Thiếc(II) clorua đihyđrat (5 đương lượng) được bổ sung từng phần và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 90 phút. Và được giảm nhiệt độ đến

nhiệt độ phòng. Dung dịch axit được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và cô cho đến khi khoảng ¼ chất lỏng được loại bỏ. Hỗn hợp này được rót vào bể nước đá và làm cho có tính bazơ (pH~10) bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước NaOH 50% trong khi khuấy. Huyền phù này được chiết bằng EtOAc và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4. Dung môi được làm bay hơi để tạo ra 6-bromo-2-clopyriđin-3,4-điamin với hiệu suất 89% ở dạng chất rắn màu nâu nóng chảy thấp. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 222/224/226, thời gian lưu = 0,44 phút.

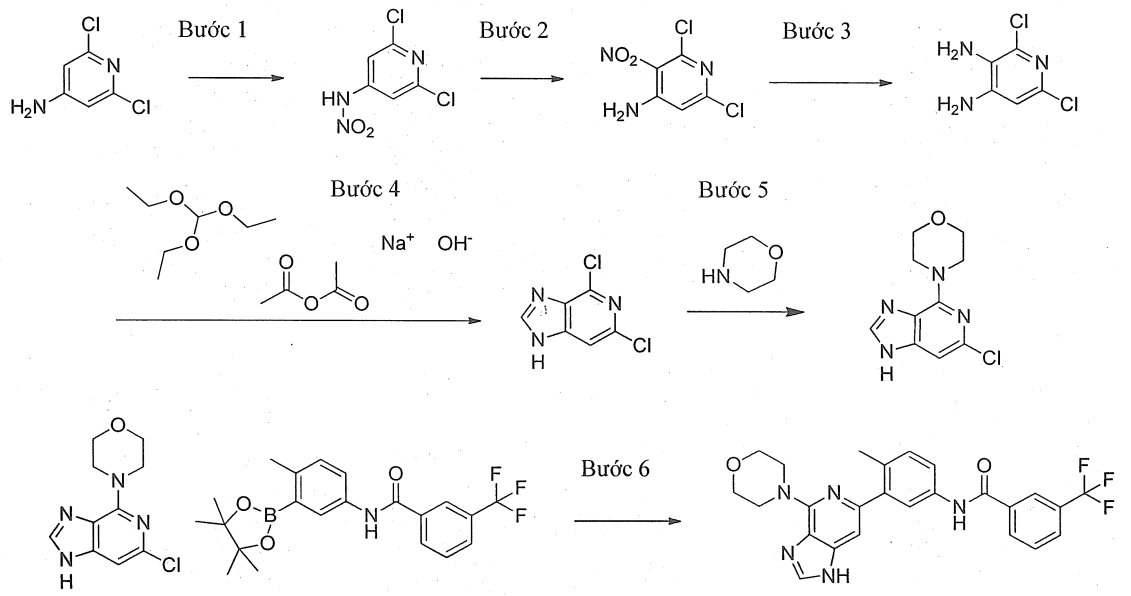
Bước 2: Axetic anhyđrit (9,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-bromo-2-clopyriđin-3,4-điamin (1,0 đương lượng) trong trietyl orthoformat (6,0 đương lượng), và hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 2 phút và từ từ tăng nhiệt độ đến 90°C và được duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian 6 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô, sau đó được hòa tan trong dung dịch nước NaOH (10 M, 14,0 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 30 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng axit axetic băng cho đến độ pH=6. Huyền phù này được khuấy trong bể nước đá trong thời gian 1 giờ, sau đó được lọc đi và rửa bằng lượng ít nước Chất kết tủa được hòa tan heo tỷ lệ 1:2 THF: dung dịch ete. Dung dịch này được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô, tạo ra 6-bromo-4-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (4,7g, 20,22mmol, hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 231,9/233,9/235,9, thời gian lưu = 0,48 phút.

Bước 3: 6-bromo-4-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (1,0 đương lượng), (R)-3-metylmorpholin (5,0 đương lượng), tEA (2,0 đương lượng) trong NMP (1,4M) được trộn trong bình 20mL, được bịt kín và đun nóng ở 140°C trong thời gian 72 giờ. Bình phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến

70% EtOAc gradien. (R)-4-(6-bromo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)-3-metylmorpholin được phân tách ở dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 58%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 297/299, thời gian lưu = 0,65 phút.

Bước 4: Na_2CO_3 (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-4-(6-bromo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được lại một lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). (R)-N-(4-metyl-3-(4-(3-metylmorpholino)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamitwas thu được với hiệu suất 12%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,17 (br. s., 1 H) 2,26 (br. s., 3 H) 2,60 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 3,51 (br. s., 1 H) 3,68 (br. s., 2 H) 3,90 (d, J=9,39 Hz, 1 H) 5,37 (br. s., 1 H) 6,88 (br. s., 1 H) 7,21 (br. s., 1 H) 7,57 - 7,83 (m, 2 H) 7,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,14 - 8,29 (m, 2 H) 10,28 - 10,47 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496 tại thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 812: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Axit sulfuric (theo tỷ lệ 3:1 với axit nitric) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và 2,6-điclopyriđin-4-amin (1,0 đương lượng) được bổ sung từng phần sao cho tốc độ bổ sung không tăng nhiệt độ bên trong lên trên 10°C. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -5°C và 90% axit nitric bốc khói (0,746M nồng độ cuối cùng) được bổ sung trong thời gian 30 phút đảm bảo rằng nhiệt độ bên trong được duy trì ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng này được tiếp tục trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó được lọc. Bánh lọc được tạo huyền phù trong nước và khuấy trong thời gian 15 phút, sau đó được lọc, và làm khô bằng cách làm đồng sôi với toluen. N-(2,6-điclopyriđin-4-yl)nitramit thu được với hiệu suất 94% và sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9, thời gian lưu = 0,70 phút.

Bước 2: N-(2,6-điclopyriđin-4-yl)nitramit (1,0 đương lượng) được bổ sung từng phần vào bình chứa axit sulfuric (1M) đảm bảo rằng nhiệt độ không tăng quá 40°C. Sau đó, phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được là màu đỏ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót trên nước đá và độ pH được điều chỉnh đến 9,5 bằng cách bổ sung dung dịch natri hyđroxit 10N và sau đó được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ phòng. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc, tạo huyền

phù trong nước, khuấy trong thời gian 15 phút và lọc. Nước được loại bỏ bằng cách làm đồng sôi với toluen. 2,6-điclo-3-nitropyriđin-4-amin mong muốn được phân tách với hiệu suất 90% và sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9, thời gian lưu = 0,68 phút.

Bước 3: Niken Raney (1,0 đương lượng) được rửa bằng nước (3 lần) và metanol (3 lần) và au đó được vận chuyển ở dạng huyền phù vào trongbình chứa 2,6-điclo-3-nitropyriđin-4-amin (1,0 đương lượng) trong MeOH (0,155M) trong khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được hyđro hóa qua đêm trong áp suất khí quyển. Hệ thống này được sục nitơ và hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite. Dịch lọc được cô để tạo ra 2,6-điclopyriđin-3,4-điamin ở dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 96% mà được dùng trong bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 179,8, thời gian lưu = 0,31 phút.

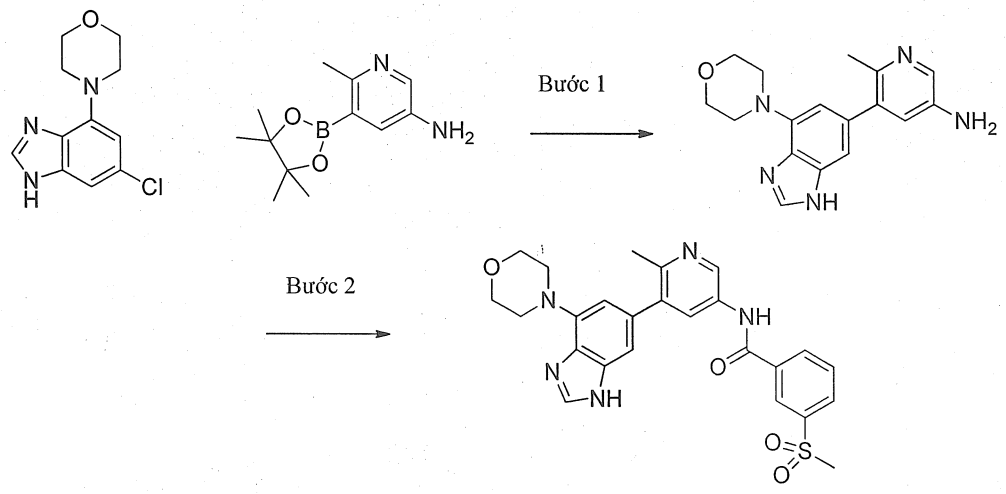
Bước 4: 2,6-điclopyriđin-3,4-điamin (1,0 đương lượng) trong trietyl orthoformat (6,0 đương lượng) và axetic anhyđrit (9,0 đương lượng) trong bình đáy tròn được lắp thiết bị ngưng và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 60°C và sau đó nhiệt độ được nâng lên đến 90°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ đó trong thời gian 5 giờ. LCMS cho thấy sản phẩm đã được axetylat hóa, LCMS (*m/z*) (M+H) = 229,8/231,7 thời gian lưu = 0,64 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và sau đó được hòa tan trong 10% NaOH (1,0 đương lượng) và được làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút khi chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn quan sát thấy. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng axit axetic cho đến độ pH=6 và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút. Chất rắn màu nâu này tạo ra được lọc và sau đó đồng sôi với toluen để tạo ra 4,6-điclo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin với hiệu suất định lượng. Sản phẩm được dùng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 187,9/189,8 thời gian lưu = 0,45 phút.

Bước 5: 4,6-điclo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin (1,0 đương lượng) và morpholin (2,0 đương lượng) trong etanol (0,7M) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong ống nghiệm đậy kín qua đêm. Một số nguyên liệu ban đầu vẫn có mặt, do đó 2 đương lượng

morpholin được bổ sung vào và phản ứng được thực hiện trong 6 giờ cho đến khi phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được cô đến khô. Sản phẩm thô 4-(6-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)morpholin được dùng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 239,2 thời gian lưu = 0,51 phút.

Bước 6: 2M Na_2CO_3 (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA trong 16% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,15 (br. s., 3 H) 7,08 (br. s., 1 H) 7,33 (br. s., 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 2 H) 7,86 (br. s., 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 - 8,38 (m, 2 H) 10,52 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 813: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit

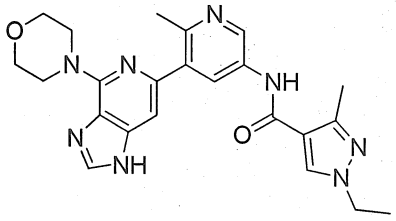


Bước 1: Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,2 đương lượng) trong DME (12mL) và 2M Na_2CO_3 trong nước (6,00ml). Sau đó, hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách sục qua Ar trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp đã khuấy sau đó được làm nóng đến nhiệt độ 95°C. Sau 6 giờ, sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) bổ sung được bổ sung vào và tiếp tục hồi lưu trong 22 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được phép giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, sau đó được lọc qua bể rửa Celite bằng EtOAc. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và cặn sau đó được phân bố giữa EtOAc và 1M NaOH. Các chất hữu cơ được tách, sau đó được rửa bằng 1M NaOH (x2), nước muối (x4), sau đó được sấy khô, (Na2SO4), lọc và làm bay hơi trong khi giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 12% MeOH/ CH2Cl2 tăng đến 17% MeOH/ CH2Cl2 để tạo ra 4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)anilin với hiệu suất 40% ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 310,1, thời gian lưu = 0,37 phút.

Bước 2: Et3N (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-metyl-5-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), axit 3-

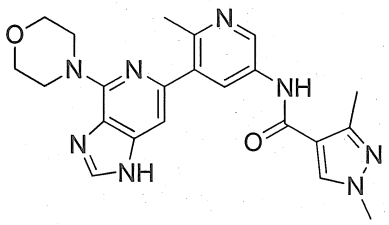
(metylsulfonyl)benzoic (1,0 đương lượng) và 1-hyđroxy-7-azabenzatriazol (HOAT) (1,3 đương lượng) trong DMA (0,7ml). Sau 5 phút, EDC.HCl (1,3 đương lượng) được bổ sung vào. Sau 5 ngày, hỗn hợp phản ứng đồng nhất được pha loãng bằng DMSO và nước sau đó lọc qua bộ lọc 0,45 micron và dung dịch được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được gom và làm đông khô nhanh để tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit với hiệu suất 26% ở dạng muối TFA. 1H NMR (500MHz, <dmso>) δ ppm 2,30 (br. s., 5 H) 3,30 (s, 5 H) 3,80 (br. s., 6 H) 4,17 (br. s., 3 H) 7,35 (br. s., 1 H) 7,67 - 7,97 (m, 3 H) 8,15 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=7,88 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,0 tại thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 814: 1-etyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit



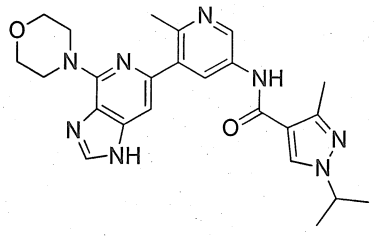
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. 1H NMR (500MHz, <dmso>) δ ppm 1,39 (t, *J*=7,25 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,80 (br. s., 4 H) 4,10 (q, *J*=7,25 Hz, 2 H) 4,18 (br. s., 4 H) 7,10 (br. s., 1 H) 7,28 (br. s., 1 H) 7,66 (d, *J*=7,57 Hz, 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,75 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 815: 1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit



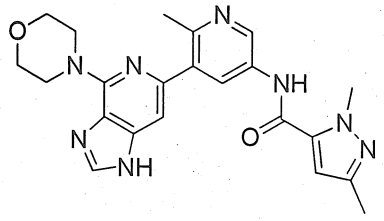
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 432,2, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 816: 1-isopropyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit



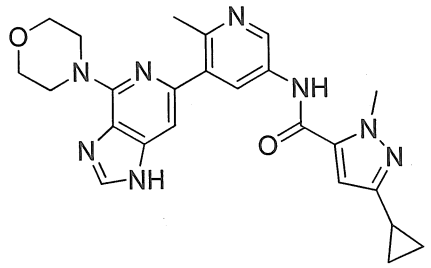
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 817: 1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



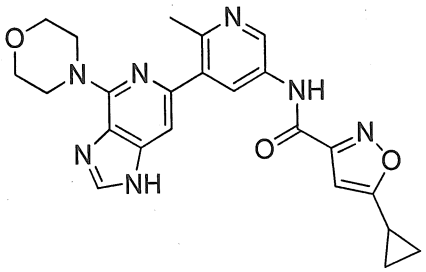
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 432,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 818: 3-xyclopropyl-1-metyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit



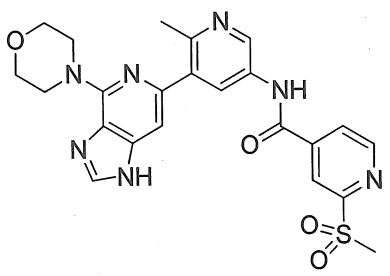
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 820: 5-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit



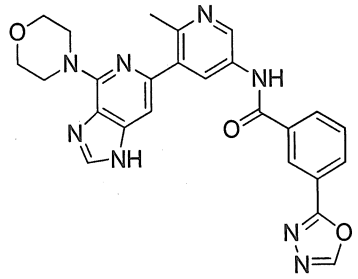
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 445,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 821: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



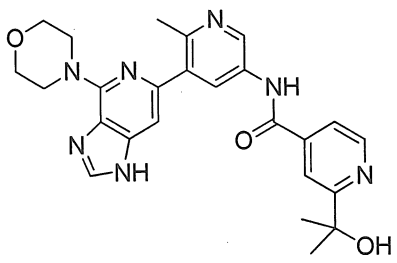
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,1, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 822: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



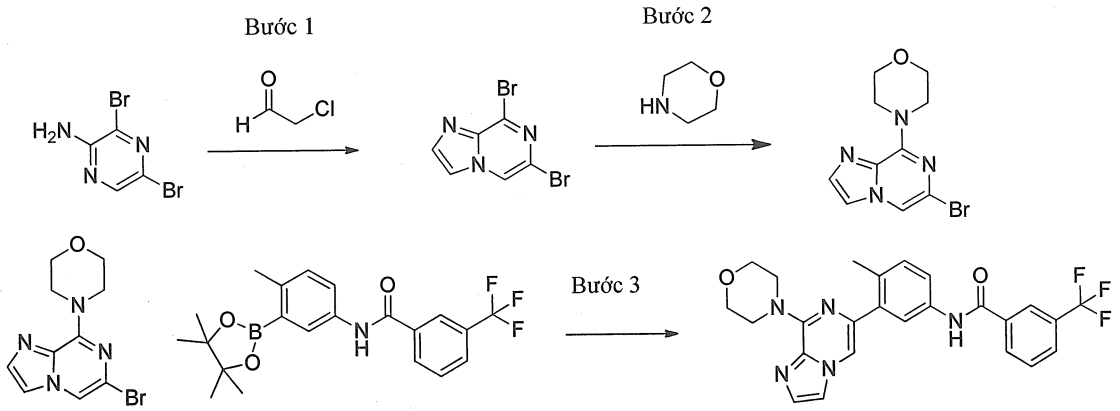
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,1, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 823: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 824: N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

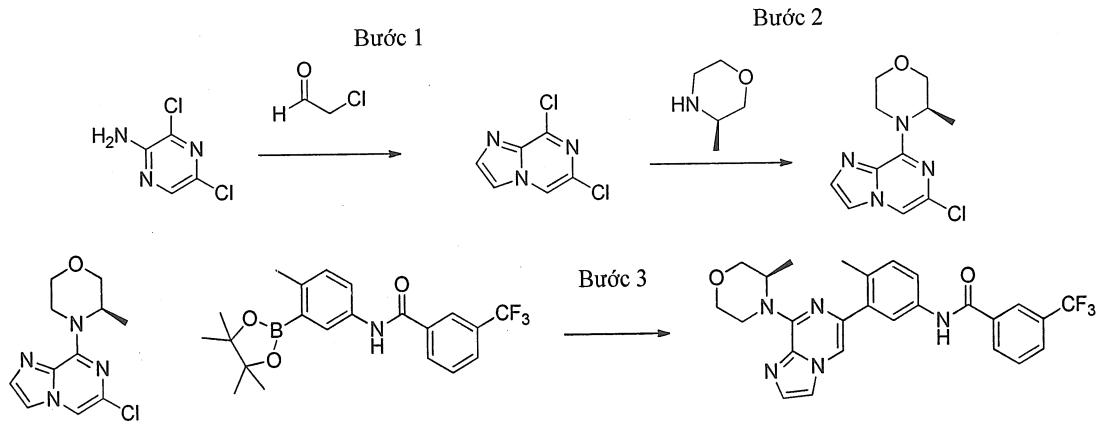


Bước 1: Cloaxetalđehyt 50% trong nước (10,0 đương lượng) được bổ sung vào 3,5-đibromopyrazin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DMF (0,4 M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến huyền phù đặc và 6,8-đibromoimiđazo[1,2-a]pyrazin thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là đương lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 275,9/277,9/279,9 tại thời gian lưu = 0,51 phút.

Bước 2: 6,8-đibromoimiđazo[1,2-a]pyrazin (1,0 đương lượng) và morpholin (10,0 đương lượng) được khuấy trong ống nghiệm đã bịt kín ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Sản phẩm thô được chuyển sang bình đáy tròn và cô đến khô. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 80% EtOAc građien. 4-(6-bromimiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)morpholin được phân tách với hiệu suất 67%.LCMS (*m/z*) (M+H) = 285 tại thời gian lưu = 0,69 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-bromimiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 32%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 4,14 - 4,26 (m, 4 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,21 - 8,33 (m, 2 H) 10,40 - 10,54 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 825: (R)-N-(4-metyl-3-(8-(3-metylmorpholino)imiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



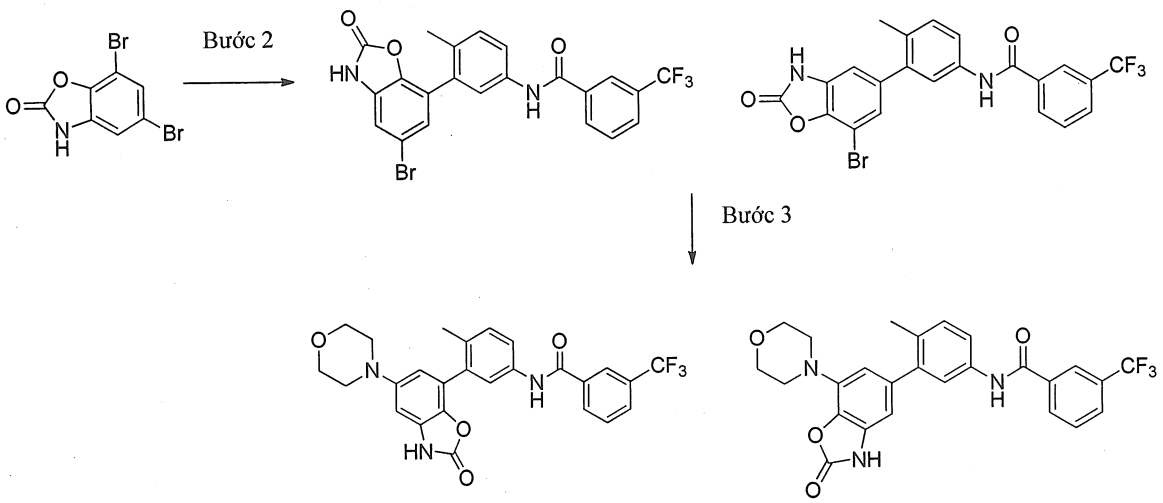
Bước 1: Cloaxetalđehyt 50% trong nước (10,0 đương lượng) được bổ sung vào 3,5-điclopyrazin-2-amin (1,0 đương lượng) trong DMF (1,0 M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến huyền phù đặc và 6,8-đibromoimiđazo[1,2-a]pyrazin thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là đương lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 188/190/192 tại thời gian lưu = 0,46 phút.

Bước 2: 6,8-đicloimiđazo[1,2-a]pyrazin (1,0 đương lượng) và (R)-3-metylmorpholin (3,0 đương lượng) được khuấy trong ống nghiệm đã bịt kín ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Một số sản phẩm quan sát thấy, thêm 2 đương lượng của (R)-3-metylmorpholin được bổ sung vào, nhiệt độ tăng đến 65°C và phản ứng được thực hiện qua đêm. Sản phẩm thô được chuyển sang bình đáy tròn và cô đến khô. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 30% EtOAc građien. (R)-4-(6-cloimiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-3-metylmorpholin được phân tách với 97% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 253/255 tại thời gian lưu = 0,77 phút.

Bước 3: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-4-(6-cloimiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120°C. Một số nguyên liệu ban đầu vẫn có mặt. 0,3 đương lượng N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit và thêm 0,1 đượng lượng của chất xúc tác paladi được bổ sung vào và hệ thống này được sục nitơ. Bình này được đậy nắp và được đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp

(HPLC) tạo ra (R)-N-(4-metyl-3-(8-(3-metylmorpholino)imiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với 8% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,12 - 1,33 (m, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,21 - 3,38 (m, 1 H) 3,50 (td, *J*=11,74, 2,35 Hz, 2 H) 4,97 (br. s., 1 H) 5,51(br. s., 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,73 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,12 - 8,31 (m, 2 H) 10,41 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496 tại thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 826: N-(4-metyl-3-(5-morpholino-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit và **Ví dụ 827:** N-(4-metyl-3-(7-morpholino-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: 3,5-đibromo-2-hyđroxybenzoic axit (1,0 đương lượng), trietylamin (1,0 đương lượng) và điphenyl phosphoryl azit (1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong toluen (1,7M) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, tôi bằng nước muối và chiết bằng EtOAc. Chất hữu cơ đã tách được rửa hai lần bằng dung dịch bão hòa chứa natri bicacbonat, làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 40% EtOAc građien. Phân ly 5,7-đibromobenzo[d]oxazol-2(3H)-on với hiệu suất 63% ở

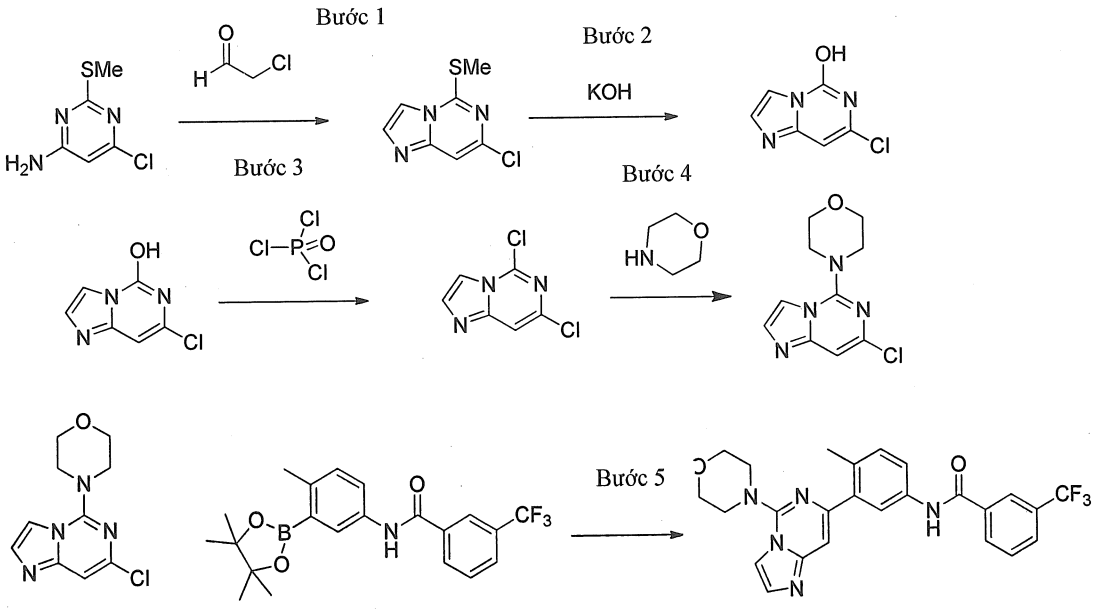
dạng chất rắn màu trắng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 490./492,9/494,9, thời gian lưu = 0,80 phút.

Bước 2: Na_2CO_3 (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5,7-đibromobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit(1,0 đương lượng) trong DME (0,68 M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được sục nitơ thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H2O/EtOAc và lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 50% EtOAc gradien. Phản ứng tạo ra gần như tỷ lệ 1:1 của hai sản phẩm có thể (N-(3-(5-bromo-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-7-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit và N-(3-(7-bromo-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit) mà được cùng được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,1 tại thời gian lưu = 1,07 và 1,08.

Bước 3: Hỗn hợp gồm N-(3-(5-bromo-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-7-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit và N-(3-(7-bromo-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), morpholin (4,0 đương lượng), tiền chất xúc tác RuPhos (0,1 đương lượng), 2-đicyclehexylphosphino-2",6"-điisopropoxybiphenyl (0,1 đương lượng) được hòa tan trong THF (0,055) và hệ thống này được sục nitơ. HMDS (7,0 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và bình phản ứng được bịt kín và đun nóng qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng dung dịch bão hòachứa NH4Cl và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(4-metyl-3-(5-morpholino-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-7-

yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamitand N-(4-metyl-3-(7-morpholino-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được tách ở dạng muối TFA với lần lượt 9% và 8% hiệu suất.LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 tahi thời gian lưu = 0,84 và LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 tại thời gian lưu = 0,93. Sự gán cấu trúc là tạm thời; không có dữ liệu HNMR có thể dùng được ở thời điểm này.

Ví dụ 828: N-(4-metyl-3-(5-morpholinoimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamid



Bước 1: Cloaxetalđehyt 50% trong nước (10,0 đương lượng) được bổ sung vào 6-clo-2-(metylthio)pyrimiđin-4-amin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,7 M)) và hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. LCMS cho thấy sản phẩm (*m/z*) (M+H) = 200 tại thời gian lưu = 0,41 phút và lượng ít nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được thực hiện trong 40 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và cô. Cặn được hòa tan trong DCM, rửa bằng dung dịch bão hòa chứa natri bicacbonat, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 4% MeOH građien. 7-clo-5-(metylthio)imiđazo[1,2-c]pyrimiđin mong muốn được phân

tách với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 201,9 tại thời gian lưu = 0,40 phút.

Bước 2: 7-clo-5-(metylthio)imiđazo[1,2-c]pyrimiđin(1,0 đương lượng) trong MeOH (1,13M) và dung dịch kali hyđroxit 2N (3,5 đương lượng) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được hòa tan trong DCM và lượng ít MeOH, nạp vào xelit, cô và chuyển sang khay. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0 đến 13% MeOH građien. Phân ly 7-cloimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-5-ol in 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 170 tại thời gian lưu = 0,23 phút.

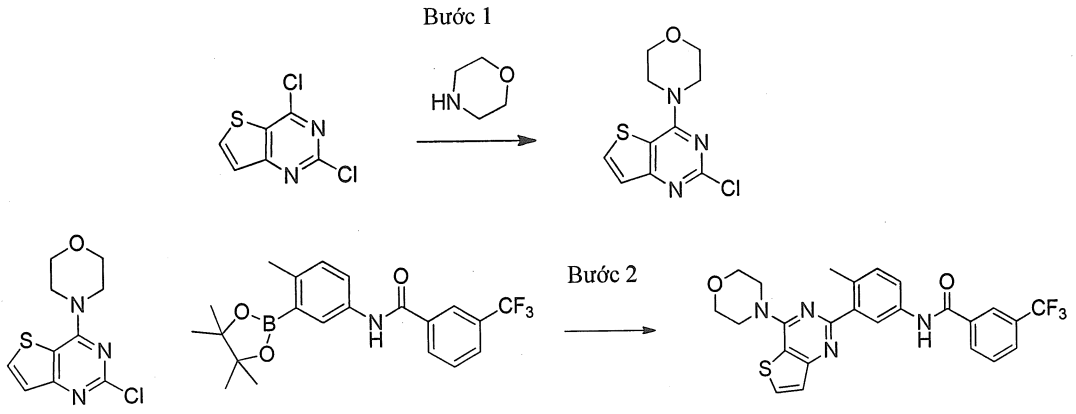
Bước 3: $POCl_3$ (13,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa7-cloimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-5-ol (1,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, loaded on xelit và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 10% MeOH građien. Phân ly 5,7-đicloimiđazo[1,2-c]pyrimiđin với 56% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 188/190 tại thời gian lưu =0,49 phút.

Bước 4: Morpholin (4,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 5,7-đicloimiđazo[1,2-c]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 gồm DCM và MeOH (0,7M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được đưa đến nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, có một ít nguyên liệu ban đầu được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian hơn 1 giờ để đảm bảo phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 5% MeOH građien. Phân ly 4-(7-cloimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-5-yl)morpholin với 27% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 238,9 tại thời gian lưu =0,41 phút.

Bước 5: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(7-cloimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-5-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9

đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120°C. Một số nguyên liệu ban đầu vẫn có mặt. Thêm 0,1 đương lượng chất xúc tác paladi được bổ sung vào và hệ thống này được sục nitơ. Bình này được đậy nắp và được đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(5-morpholinoimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 20%. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,52 (s, 1 H) 3,54 (br. s., 4 H) 3,82 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 7,33 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 2 H) 7,97 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 2 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 829: N-(4-metyl-3-(4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

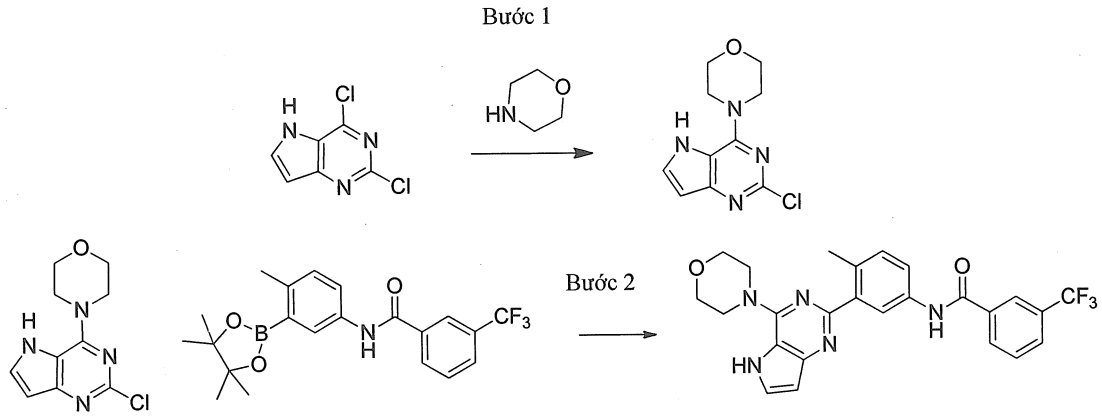


Bước 1: 2,4-điclothieno[3,2-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) và morpholin (2,2 đương lượng) được khuấy trong ống nghiệm đã bịt kín ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng heptan và 0% đến 100% EtOAc građien. 4-(2-

clothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin mong muốn được phân tách với hiệu suất 90%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 256 tại thời gian lưu = 0,68 phút.

Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Một số nguyên liệu ban đầu vẫn có mặt. Lọ này được đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút nữa ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA trong 14% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,67 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 (t, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,82 - 3,88 (m, 1 H) 3,97 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 7,29 (d, *J*=8,61 Hz,1 H) 7,47 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 2 H) 7,91 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H) 8,33 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H)10,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499 tại thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 830: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

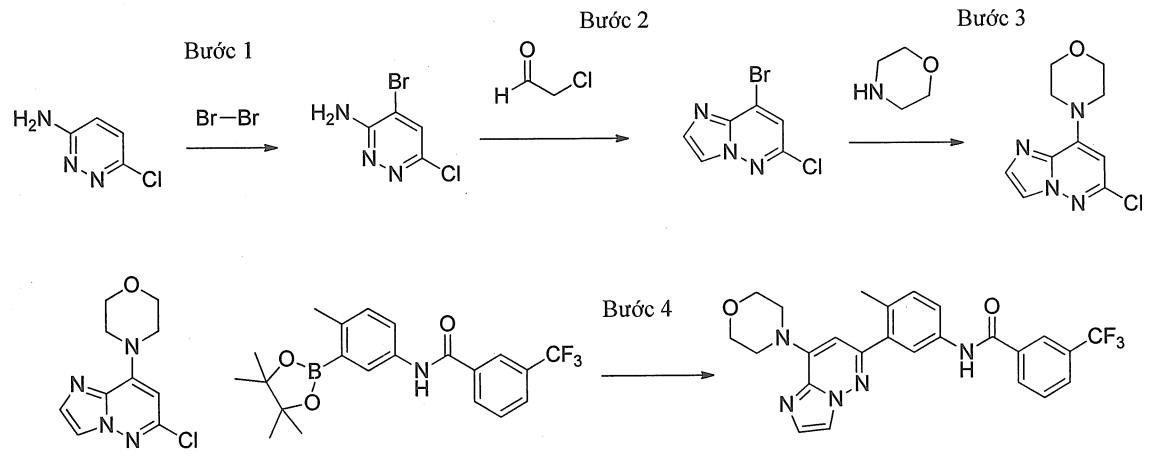


Bước 1: Morpholin (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,4-điclo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong THF (0,53M), tiếp theo là DIEA (2,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản phẩm thô được phân chia trong EtOAc/NaHCO3. Lớp hữu cơ được phân ly, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. 4-(2-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin mong muốn được dùng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 239 tại thời gian lưu = 0,56 phút.

Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 20%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,80 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 4,04 (br. s., 4 H) 6,60 (br. s., 1 H) 7,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,74 - 7,87 (m, 2 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 8,11 (d, J=1,96

Hz, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 10,64 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 831: N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



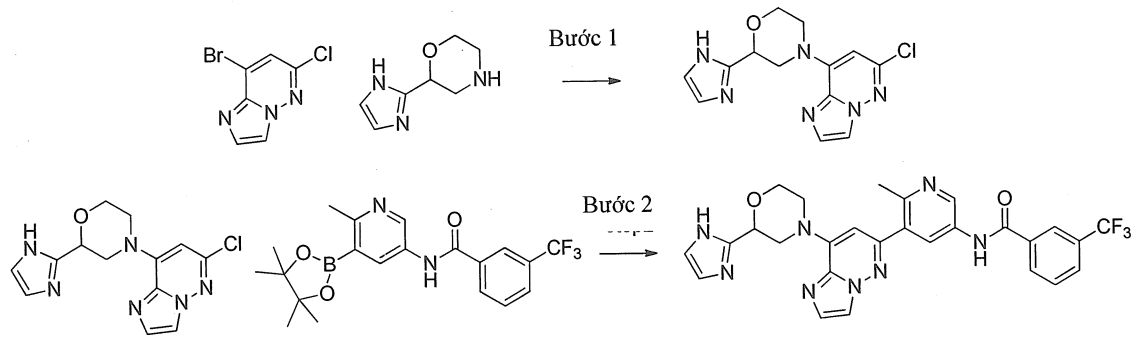
Bước 1: Brom (1,1 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào 6-clopyriđazin-3-amin (1,0 đương lượng) và NaHCO3 (1,84 đương lượng) trong MeOH (2,3M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước và cho đến khi chất rắn kết tủa. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá, lọc và làm khô để tạo ra 4-bromo-6-clopyriđazin-3-amin mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 86%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9/211,9 tại thời gian lưu =0,50 phút.

Bước 2: Cloaxetalđehyt 50% trong nước (10,0 đương lượng) được bổ sung vào 4-bromo-6-clopyriđazin-3-amin(1,0 đương lượng) trong EtOH (0,48M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô thành huyền phù màu nâu và 8-bromo-6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin mong muốn được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 231,9/233,9/235,9 tại thời gian lưu =0,55 phút.

Bước 3: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 8-bromo-6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,650 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ khi phản ứng đã hoàn thành. Dung môi được loại bỏ trong chân không và thô 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 239,1 tại thời gian lưu = 0,68 phút.

Bước 4: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1 M) được và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120°C. Một số nguyên liệu ban đầu vẫn có mặt, thêm 0,3 đương lượng N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit được bổ sung vào và bình này được đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 130°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 20%,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 0,96 - 1,10 (m, 5 H) 2,25 - 2,35 (m, 3 H) 3,42 (q, J=7,04 Hz, 4 H) 3,71 - 3,80 (m, 5 H) 6,31 - 6,41 (m, 1 H)7,26 - 7,37 (m, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 3 H) 7,90 - 8,00 (m, 1 H) 8,06 - 8,13 (m, 1 H) 8,20 - 8,34 (m, 2 H) 10,44 - 10,55 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,89 phút.

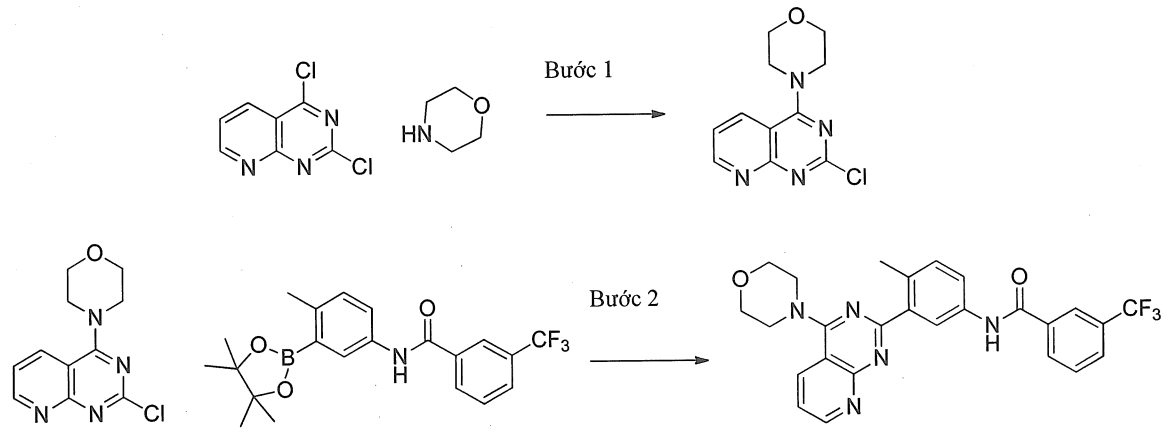
Ví dụ 832: Tổng hợp N-(5-(8-(2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholino)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Dung dịch chứa 8-bromo-6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin (1,0 đương lượng), muối 2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholin bis-hyđroclorua (1,0 đương lượng) và trietylamin (3,0 đương lượng) trong NMP (0,143M) được đun nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)-2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholin được phân tách ở dạng muối TFA với 14% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 304,9, thời gian lưu = 0,50 phút.

Bước 2: Hỗn hợp gồm 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)-2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng), N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), natri cacbonat (2 M, 3 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME (0,08 M) được làm nóng đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 30 phút trong lò vi sóng. Sau khi giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, lớp hữu cơ được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Nhờ sự đông khô nhanh của các phân đoạn tinh khiết, N-(5-(8-(2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholino)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách ở dạng muối TFA với 3,1% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 549,2, thời gian lưu = 0,67 phút, ^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 3,12 - 3,21 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 3,80 - 3,90 (m, 4 H), 6,96 (d, J=1,96 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=1,96 Hz, 2 H), 7,52- 7,62 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 7,97 (br. s., 2 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H).

Ví dụ 833: N-(4-metyl-3-(4-morpholinopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

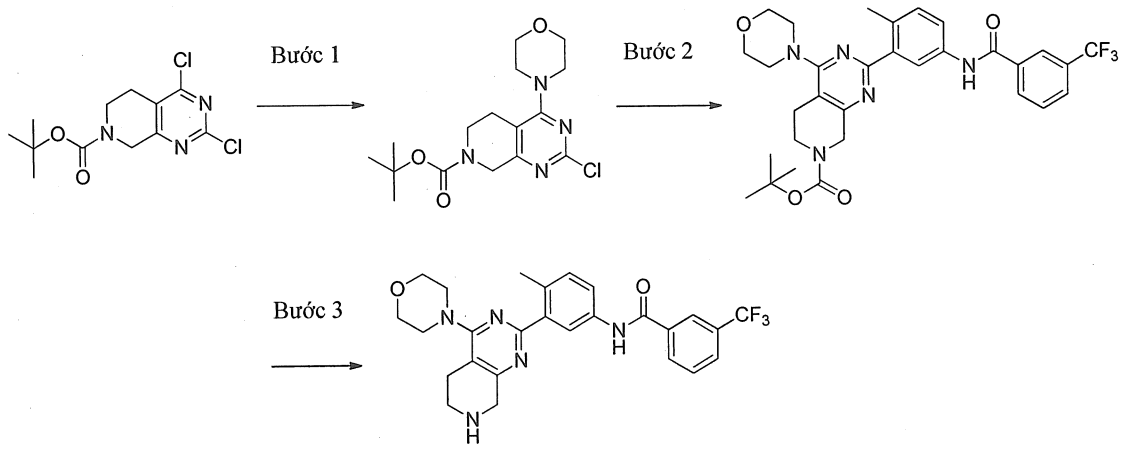


Bước 1: Morpholin (1,2 đương lượng) và DIEA (2,0 đương lượng) : được bổ sung vào bình chứa 2,4-điclopyriđo[2,3-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong THF (0,42 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được phân chia trong EtOAc/$NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được phân ly, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô 4-(2-clopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 251 tại thời gian lưu = 0,58 phút.

Bước 2: natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholinopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 40%, ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,40 - 2,47

(m, 9 H) 2,47 (s, 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 1 H) 3,76 (t, J=4,50 Hz, 1 H) 4,04 (br. s., 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,22, 4,30 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,12 - 8,32 (m, 1 H)8,61 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,93 - 9,05 (m, 1 H) 10,58 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494 tại thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 834: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



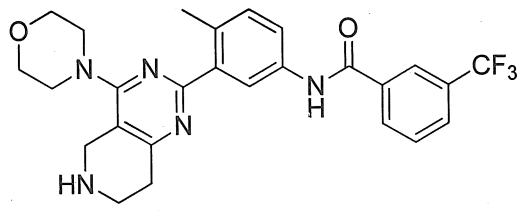
Bước 1. Morpholin (1,2 đương lượng) và DIEA (2,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa tert-butyl 2,4-điclo-5,6-đihyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-7(8H)-carboxylat (1,0 đương lượng) trong THF (0,55M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. LCMS cho thấy một sản phẩm chính. Hỗn hợp phản ứng này được cô và hỗn hợp này được dùng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 355 tại thời gian lưu = 0,82 phút.

Bước 2. Dung dịch Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-clo-4-morpholino-5,6-đihyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-7(8H)-carboxylat thô (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,14M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình

phản ứng này được đậy nắp và vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 50% EtOAc trong heptan. Phân ly tert-butyl 2-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)phenyl)-4-morpholino-5,6-đihyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-7(8H)-carboxylat với 27% hiệu suất. LCMS (*m/z*) [M+H]+= 598 tại thời gian lưu = 0,89 phút.

Bước 3. TFA (15 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)phenyl)-4-morpholino-5,6-đihyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-7(8H)-carboxylat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,04 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được đưa vào DMSO và tinh chế theo phương pháp điều chế. Phân ly N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 68%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,75 - 3,01 (m, 2 H) 3,22 (s, 1 H) 3,73 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,08 - 4,37 (m, 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,67 - 7,83 (m, 2 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,11 - 8,40 (m, 3 H) 9,17 (br. s., 2 H) 10,34 - 10,65 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 tại thời gian lưu = 0,57 phút.

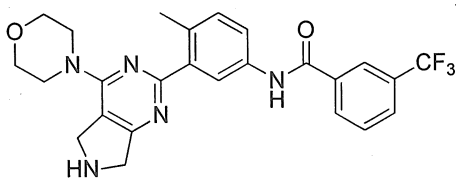
Ví dụ 835: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo đối với hợp chất trong Ví dụ 834. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,02 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,35 (d,

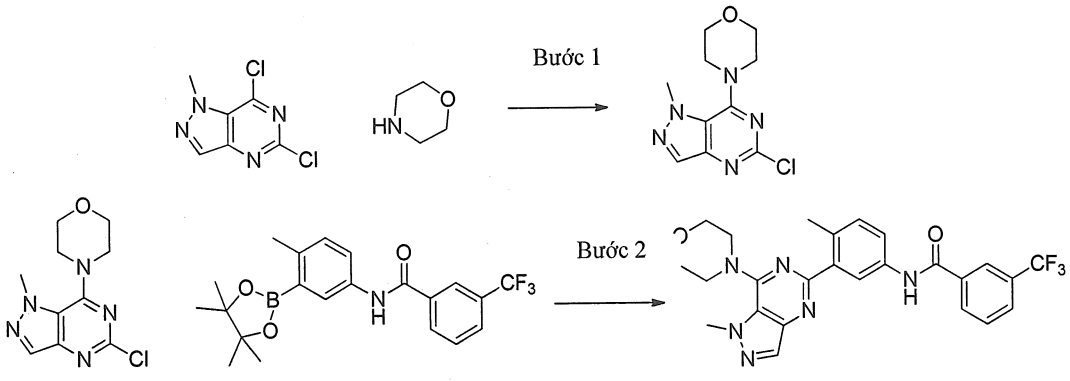
J=4,30 Hz, 5 H) 3,67 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 4,07 - 4,26 (m, 2 H) 7,08 - 7,37 (m, 1 H) 7,61 - 7,79 (m, 2 H) 7,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,06 - 8,33 (m, 3 H) 8,80 - 9,08 (m, 2 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 tại thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 836: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo đối với hợp chất trong Ví dụ 834, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,37 - 2,61 (m, 11 H) 3,68 (br. s., 5 H) 4,39 (br. s., 1 H) 4,75 (br. s., 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,12 - 8,36 (m, 1 H) 9,59 (br. s., 1 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 tại thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 837:N-(4-metyl-3-(1-metyl-7-morpholino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

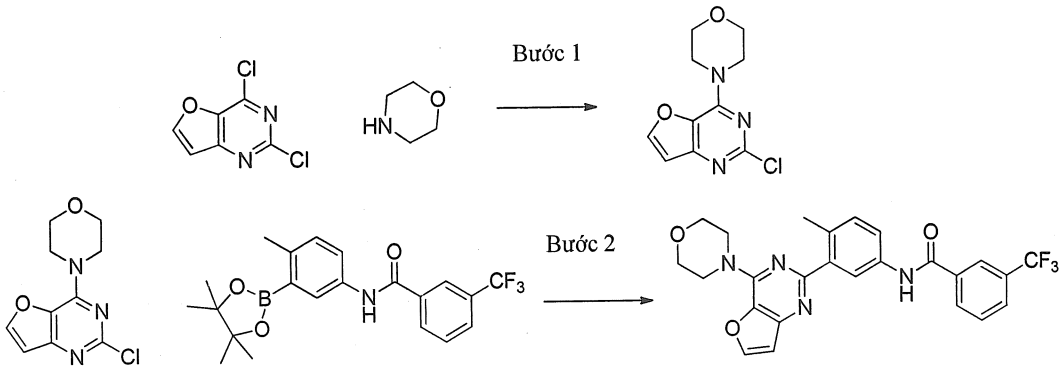


Bước 1: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 5,7-điclo-1-metyl-3a,7a-đihyđro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,25M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 45 phút.

Dung môi được loại bỏ trong chân không và 4-(5-clo-1-metyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-7-yl)morpholin thô được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 254 tại thời gian lưu = 0,56 phút.

Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-clo-1-metyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-7-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(1-metyl-7-morpholino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 20%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,72 - 3,88 (m, 5 H) 4,09 - 4,25 (m, 3 H) 7,14 - 7,41 (m, 1 H) 7,70 - 7,84 (m, 2 H) 7,89 - 8,03 (m, 1 H) 8,15 - 8,38 (m, 4 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497 tại thời gian lưu = 0,82 phút.

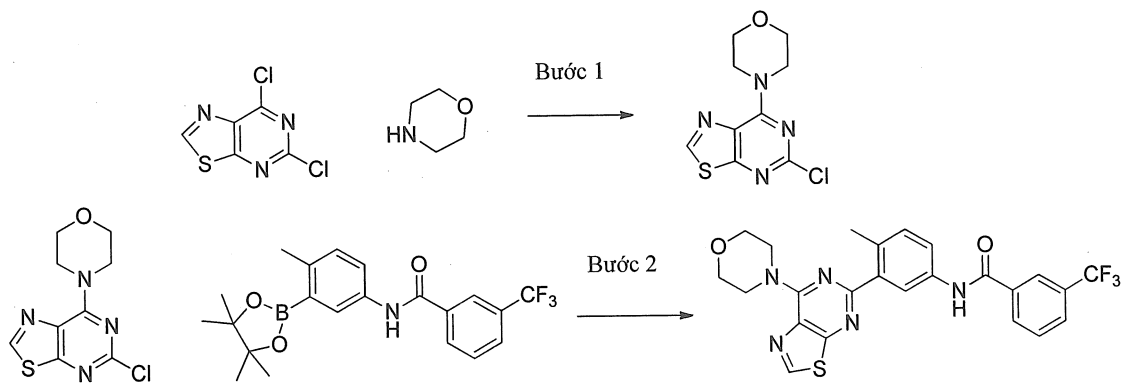
Ví dụ 838: N-(4-metyl-3-(4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 2,4-điclofuro[3,2-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,79 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và thô 2-clo-4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimiđin được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (m/z) (M+H) = 240/242 tại thời gian lưu = 0,59 phút.

Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 40%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,76 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 3,98 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 7,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,66 - 7,85 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,21 - 8,39 (m, 3 H) 10,50 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483 tại thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 839: N-(4-metyl-3-(7-morpholinothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

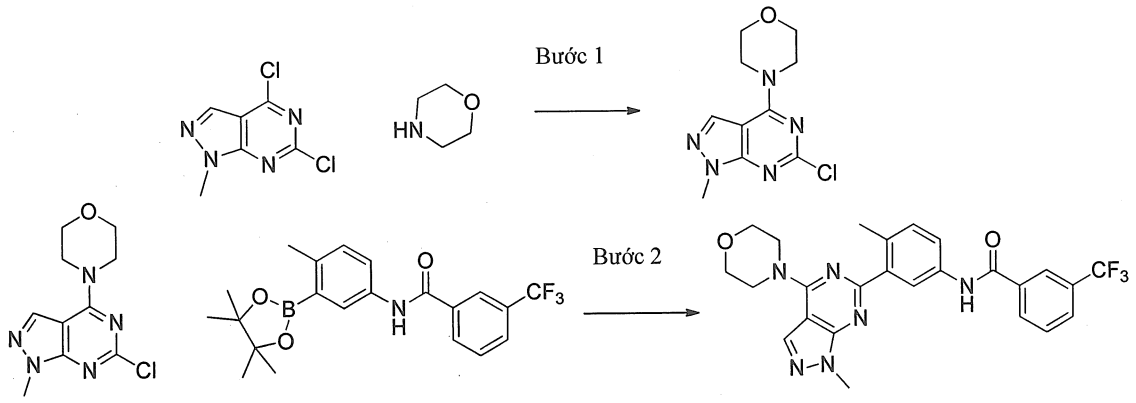


Bước 1: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 5,7-điclothiazolo[5,4-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,73M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và 4-(5-clothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl)morpholin thô được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (m/z) (M+H) = 257/259 tại thời gian lưu = 0,70 phút.

Bước 2: Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-clothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-7-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhệt độ 125°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(4-metyl-3-(7-morpholinothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 40%,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 (s, 1 H) 2,52 (s, 1 H) 3,76 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 4,33 (br. s., 3 H) 7,29 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d,

J=1,96 Hz, 1 H) 8,24 - 8,35 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500 tại thời gian lưu = 1,02 phút.

Ví dụ 840: N-(4-metyl-3-(1-metyl-4-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

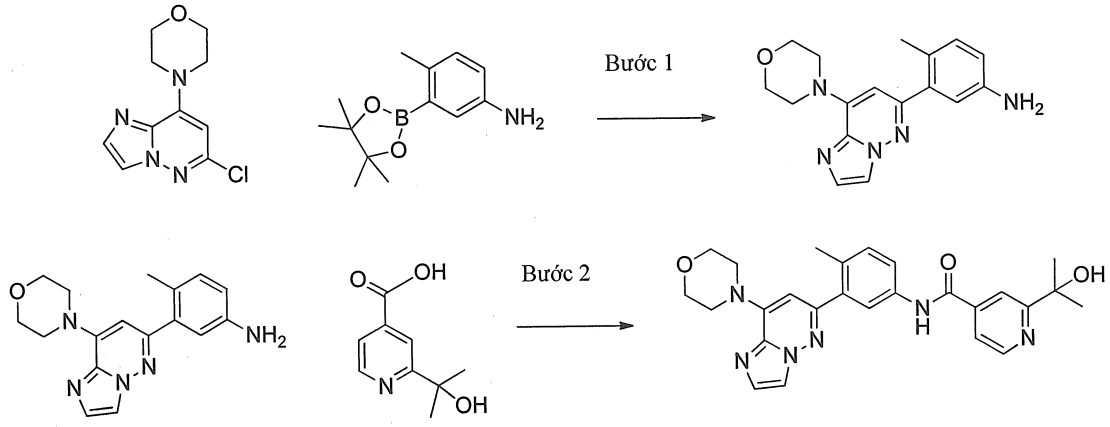


Bước 1: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 4,6-điclo-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,70M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và 4-(6-clo-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin thô được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (m/z) (M+H) = 254/256 tại thời gian lưu = 0,60 phút.

Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhệt độ 125°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-

(4-metyl-3-(1-metyl-4-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 40%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 (s, 1 H) 3,72 - 3,78 (m, 8 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,70 - 7,85 (m, 3 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,23 - 8,36 (m, 5 H) 10,50 (s, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497 tại thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 841: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8 morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



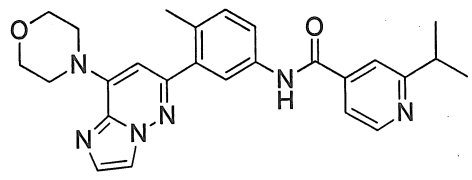
Bước 1: Bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) và Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) trong DME (1,3M) được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,07 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và hệ thống này được phun lần nữa trong thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở nhiệt độ 120°C qua đêm trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột pha đảo trung tính bằng cách sử dụng 40% axetonitril/nước tạo ra 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)anilin với 60% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,01 - 2,19 (m, 3 H) 3,65 - 3,80 (m, 4 H) 3,89 - 4,04 (m, 4 H) 4,96 (s, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 6,55

(dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=0,78 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 310 tại thời gian lưu = 0,42 phút.

Bước 2: HATU (1,1 đương lượng) và DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)anilin(1,0 đương lượng) và axit 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinic (1,1 đương lượng) trong DMF (3,9M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng EtOAc/H_2O. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Được tinh chế trên cột pha đảo trung tính bằng cách sử dụng 40% axetonitril/nước tạo ra 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit với 64% hiệu suất, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,39 - 1,54 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,30 (s, 6 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 3,93 - 4,10 (m, 4 H) 5,34 (s, 1 H) 6,34 (s, 1

H) 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 8,08 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,66 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,40 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473 tại thời gian lưu = 0,58 phút.

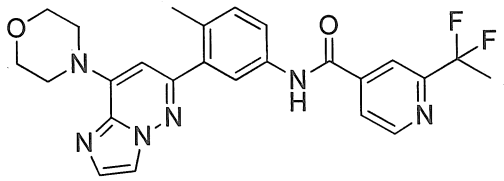
Ví dụ 842: 2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo theo Ví dụ 841,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,15 (spt, J=6,91 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 5 H) 6,36 (s, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1

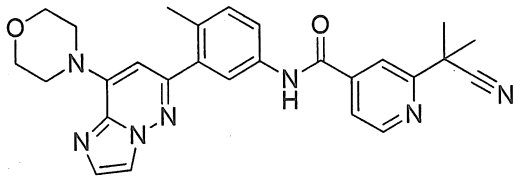
H) 7,71 - 7,86 (m, 4 H) 7,99 - 8,17 (m, 1 H) 8,55 - 8,86 (m, 1 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 457,3 tại thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 843: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



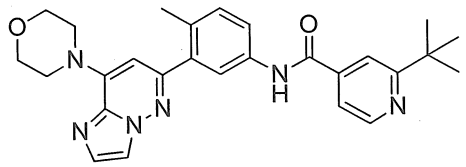
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo theo Ví dụ 841, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,03 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,76 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 3,99 (d, J=4,70 Hz, 8 H) 6,36 (s, 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H) 8,02 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,73 - 9,01 (m, 1 H) 10,55 - 10,80 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,3 tại thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 844:2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



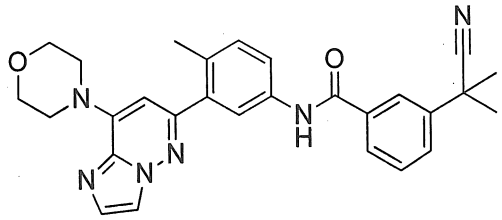
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo đối với hợp chất trong Ví dụ 841, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,67 - 1,75 (m, 6 H) 2,26 (s, 4 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,95 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,30 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 845: 2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



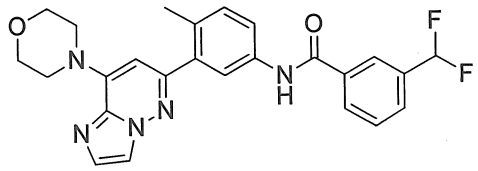
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo theo Ví dụ 841,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 2,25 (s, 3 H) 3,58 - 3,77 (m, 5 H) 6,32 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,65 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,66 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471 tại thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 846: 3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)benzamit



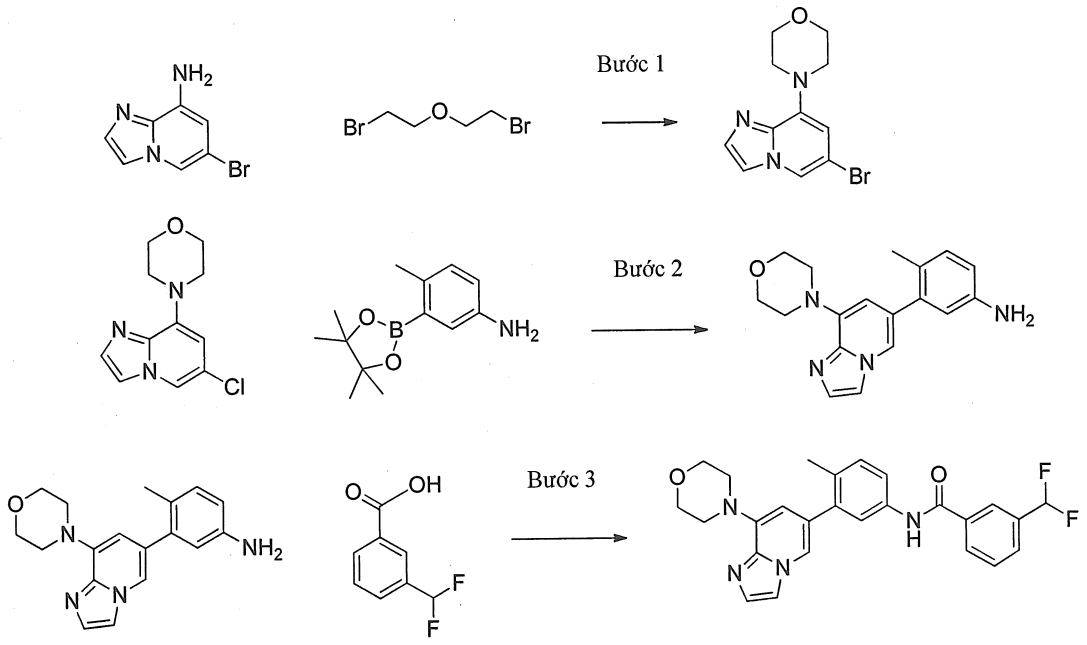
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo theo Ví dụ 841, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,69 - 1,78 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 3,94 - 4,01 (m, 5 H) 6,38 (s, 1 H) 7,31 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,73 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 7,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 481 tại thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 847: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình được báo cáo theo Ví dụ 841, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,95 - 4,04 (m, 5 H) 6,38 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,96 - 7,28 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,31 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,74 - 7,86 (m, 3 H) 8,01 - 8,23 (m, 3 H) 10,35 - 10,55 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464 tại thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 848: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: NaH (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-bromimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-amin (1,0 đương lượng) trong DMF (2,4M) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 15

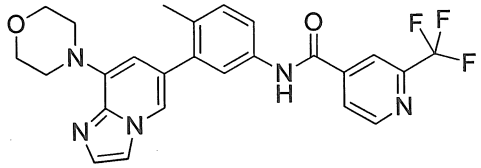
phút. 1-bromo-2-(2-brometoxy)etan (1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể nước đá và được tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước. Chất rắn kết tủa sẽ được lọc và lớp nước được chiết ngược lại hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Chất kết tủa và sản phẩm chiết được kết hợp để tạo ra 4-(6-bromimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)morpholin mong muốn với 56% hiệu suất mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 284 tại thời gian lưu = 0,38 phút.

Bước 2: Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-bromimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong DME (0,07M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Một số boronat este vẫn có mặt do đó thêm 0,5 đương lượng 4-(6-bromimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)morpholin được bổ sung vào và bình được đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút nữa ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 100% EtOAc trong heptan. 4-Metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)anilin thu được với hiệu suất 61%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 309 tại thời gian lưu = 0,37 phút.

Bước 3: HATU(1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)anilin (1,0 đương lượng), axit 3-(điflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và DIEA (2,0 đương lượng) trong DMF (0,1M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được xử lý bằng nước và chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn này được hòa tan trong DCM và tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 85% EtOAc trong

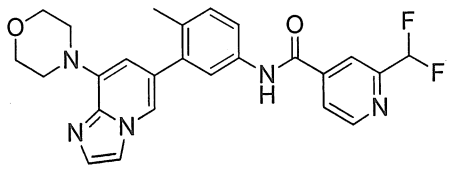
heptan. 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)benzamit thu được với hiệu suất 76%, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,67 (s, 1 H) 3,54 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 3,75 - 3,84 (m, 4 H) 6,38 (s, 1 H) 6,98 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,64 - 7,80 (m, 4 H) 7,89 (s, 1 H) 8,06 - 8,23 (m, 3 H) 10,26 - 10,51 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 463,2 tại thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 849: N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



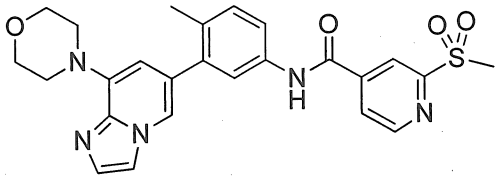
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 848. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) và sản phẩm được tách ở dạng muối TFA với 71% hiệu suất, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,20 (br. s., 4 H) 3,74 - 3,84 (m, 4 H) 6,97 - 7,15 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,00 (br. s., 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,93 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,2 tại thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 850: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



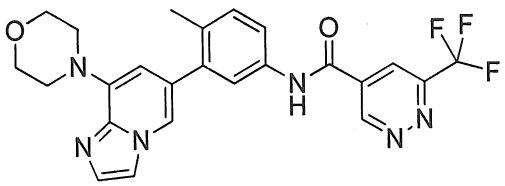
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 848. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,54 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 3,71 - 3,85 (m, 4 H) 6,37 (s, 1 H) 6,88 - 7,23 (m, 1 H) 7,32 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,04 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 8,89 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464,4 tại thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 851: N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



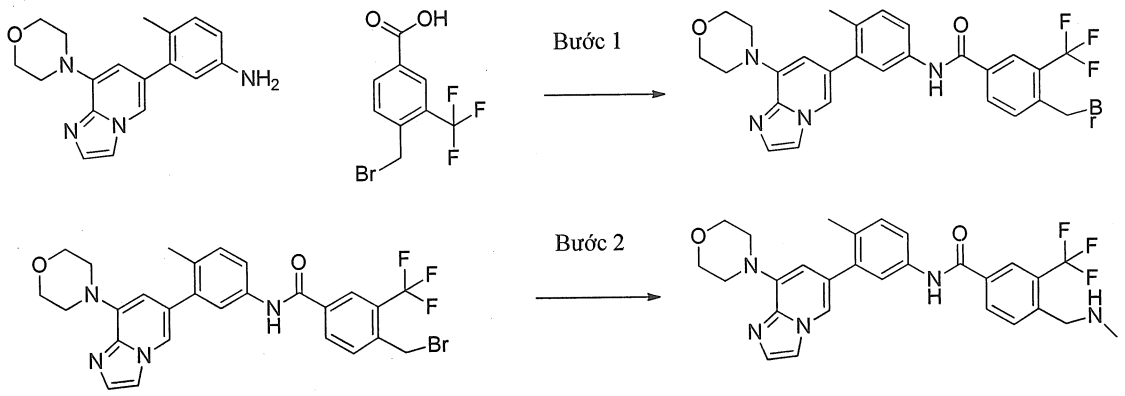
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 848. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) và sản phẩm được tách ở dạng muối TFA với 37% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,24 (br. s., 4 H) 3,30 - 3,37 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 7,04 - 7,23 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,08 (br. s., 1 H) 8,17 - 8,29 (m, 2 H) 8,51 (s, 2 H) 8,99 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2 tại thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 852: N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 848. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) và sản phẩm được tách ở dạng muối TFA với 36% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 6 H) 3,26 (br. s., 8 H) 3,78 - 3,90 (m, 7 H) 7,08 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,66 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 9,90 (d, J=1,56 Hz, 1H) 10,92 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2 tại thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 853: N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit

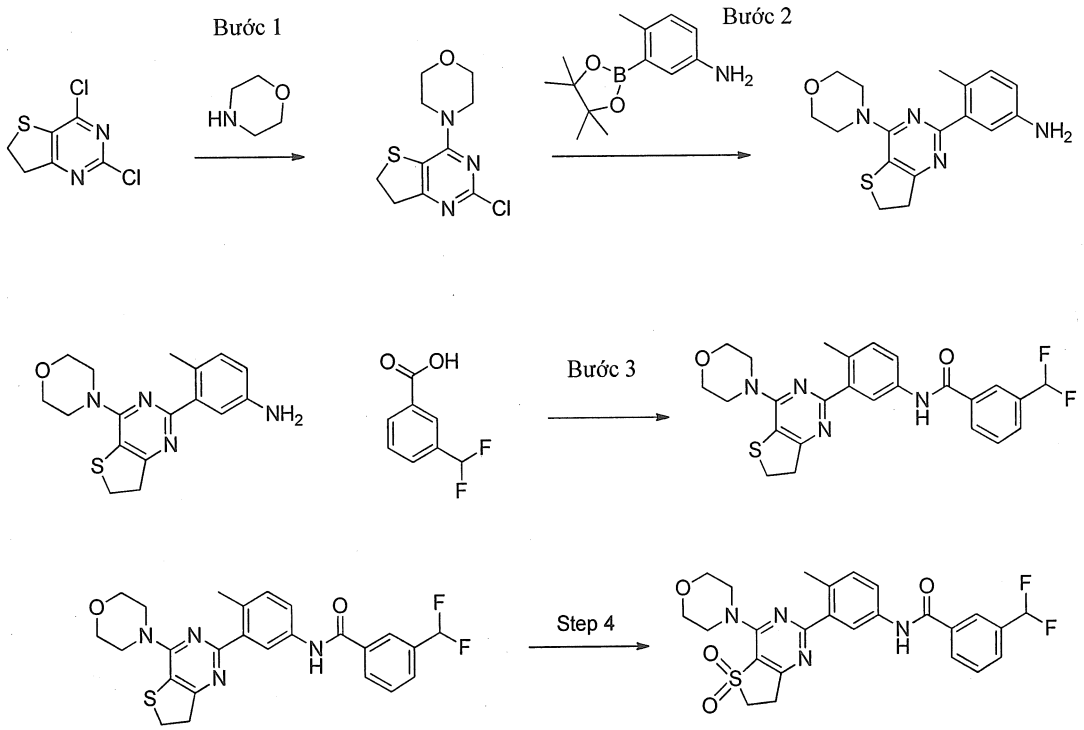


Bước 1: 1-Hyđroxy-7-azabenzotriazol(1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)anilin (1,0 đương lượng), axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và EDC.HCl (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được xử lý bằng nước và chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô và sử dụng ở bước tiếp theo.

Bước 2: Metylamin 2M trong THF (70 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch 4-(bromometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và và bình này được bịt kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(4-metyl-3-(8-

morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit mong muốn ở dạng muối TFA với hiệu suất 53%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,71 (br. s., 3 H) 3,30 (br. s., 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,38 (br. s., 2 H) 7,36 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,96 (br. s., 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,29 - 8,38 (m, 2 H) 8,43 (br. s., 1 H) 9,08 (br. s., 2 H) 10,59 (s, 1 H)LCMS (*m/z*) (M+H) = 524 tại thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 854: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)benzamit



Bước 1: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 2,4-điclo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (0,48M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và 4-(2-clo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin thô được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (m/z) (M+H) = 254/258 tại thời gian lưu = 0,68 phút.

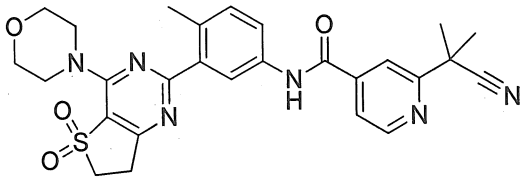
Bước 2: Bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 4-(2-clo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) và Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) trong DME (1,3M) được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,07 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch này và hệ thống này được phun lần nữa trong thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm ở nhiệt độ 120°C trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 100% EtOAc trong heptan tạo ra 4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)anilin với hiệu suất 41%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329 tại thời gian lưu = 0,44 phút.

Bước 3: HATU (1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)anilin (1,0 đương lượng), axit 3-(điflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và DIEA (2,0) trong DMF (0,17 M), và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Bình phản ứng được làm nguội trong bể nước đá và nước được bổ sung nhỏ giọt vào. Chất kết tủa đã tạo ra mà được loại bỏ bằng cách lọc và lượng bổ sung sản phẩm thu được bằng cách chiết dịch lọc bằng EtOAc và cô chất này đến khô. Chất rắn và chiết được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 60% Heptan EtOAc.). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483 tại thời gian lưu = 0,81 phút.

Bước 4: mCPBA (2,2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,03M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa ba lần bằng 0,5M trong nước Na_2CO_3. Hỗn hợp này được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 80% EtOAc

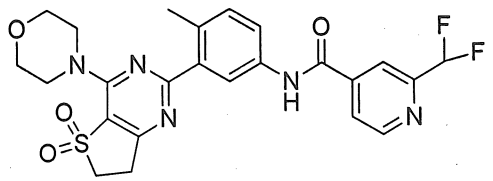
trong heptan tạo ra 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)benzamit với 45% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,32 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 3,56 - 3,74 (m, 6 H) 3,82 - 3,98 (m, 4 H) 6,93 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,73 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,04 - 8,14 (m, 2 H) 8,17 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,29 - 10,53 (m, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 515 tại thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 855: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



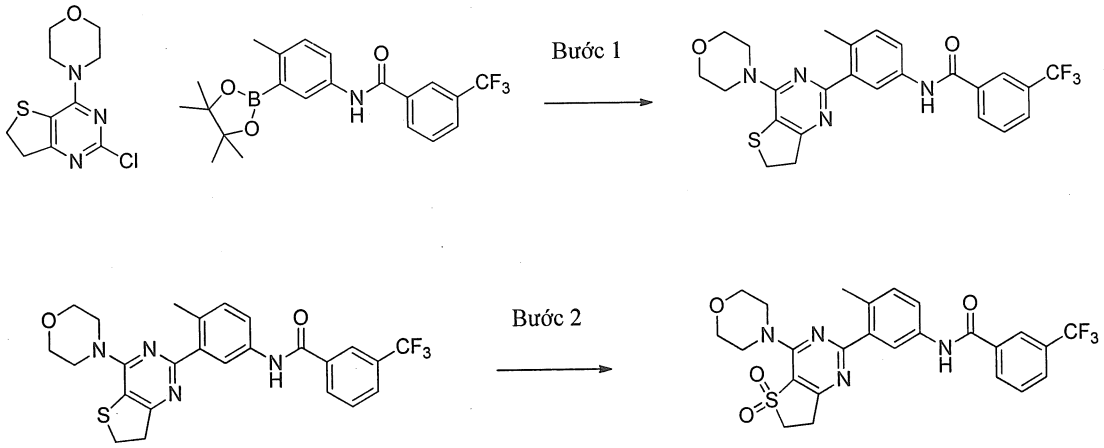
Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 855. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,60 - 1,91 (m, 6 H) 3,36 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 3,57 - 3,81 (m, 6 H) 3,87 - 4,06 (m, 4 H) 7,22 - 7,42 (m, 1 H)7,80 - 7,90 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,09 - 8,30 (m, 1 H) 8,68 - 8,90 (m, 1 H) 10,51 - 10,73 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 533 tại thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 856: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 855. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,60 - 3,73 (m, 7 H) 3,91 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 6,84 - 7,17 (m, 1 H) 7,27 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,17 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,84 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,56 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516 tại thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 857: N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

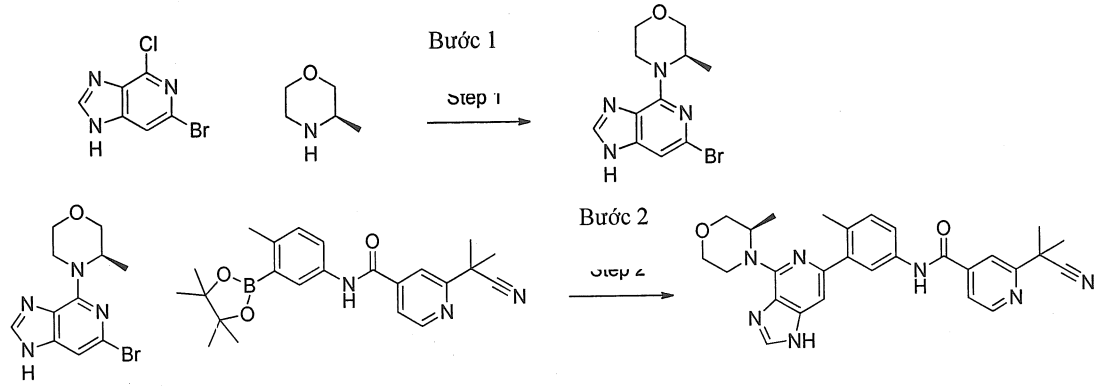


Bước 1: Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 120°C. Một số este boronic ban đầu vẫn có mặt do đó, thêm 0,5 đương lượng 4-(2-clo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin được bổ sung vào và bình được vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel

bằng cách sử dụng heptan đến 35% EtOAc trong heptan tạo ra N-(4-metyl-3-(5-morpholinoimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 39%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 501 tại thời gian lưu = 0,82 phút.

Bước 2: mCPBA (2,2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa N-(4-metyl-3-(5-morpholinoimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,02M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa ba lần bằng 0,5M Na_2CO_3 trong nước. Hỗn hợp này được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 50% EtOAc trong heptan tạo ra N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit với 85% hiệu suất. 1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,32 (s, 2 H) 3,39 (t, J=7,25 Hz, 2 H) 3,69 - 3,79 (m, 6 H) 3,99 (t, J=4,57 Hz, 4 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,80 (t, J=7,72 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,35, 2,05 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,88 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 10,45 - 10,77 (m, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 533 tại thời gian lưu = 0,90 phút.

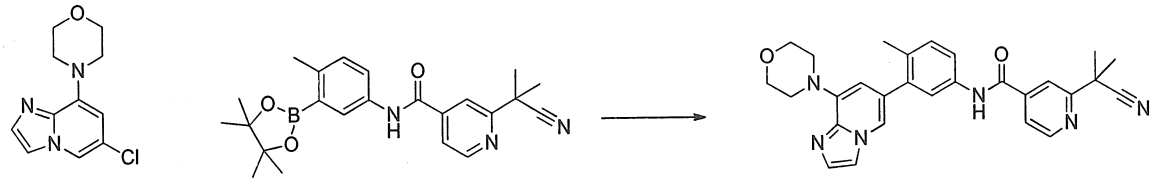
Ví dụ 858: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-(3 metylmorpholino)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



Bước 2: Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-4-(6-bromo-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-4-yl)-3-metylmorpholin (1,0 đương lượng) và 2-(2-

xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-(3-metylmorpholino)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit thu được với 24% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 - 1,48 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,29 (br. s., 3 H) 2,65 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 3,74 (br. s., 2 H) 3,96 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 5,41 (br. s., 1 H) 7,32 (br. s., 1 H) 7,72 (br. s., 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 7,95 - 8,04 (m, 1 H) 8,80 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,44 - 10,69 (m, 1H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496 tại thời gian lưu = 0,67 phút.

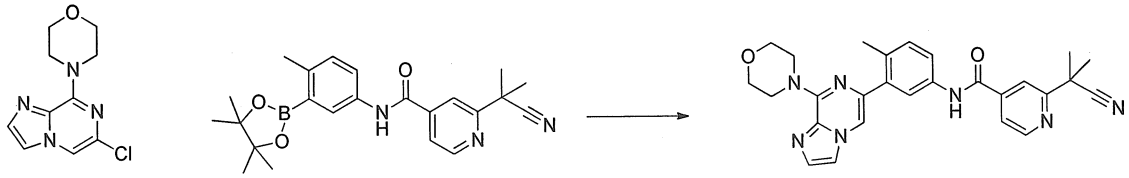
Ví dụ 859: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2- yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết

ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợpđược làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với 27% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 2,52 (s, 1 H) 2,99 (br. s., 4 H) 7,20 (br. s., 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,68 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,72 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 481 tại thời gian lưu = 0,67 phút.

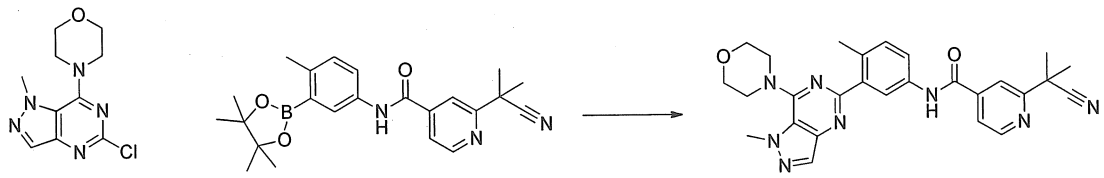
Ví dụ 860: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit



Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2- yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA trong 23% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,69 - 1,83 (m, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 3,74 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 4,20 (br. s., 4 H) 7,29 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,68 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d,

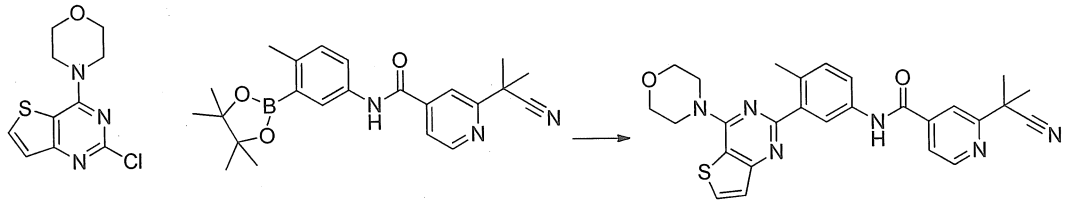
J=2,35 Hz, 2 H) 7,94 - 8,04 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,79 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H)1H LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 861: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-7-morpholino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit



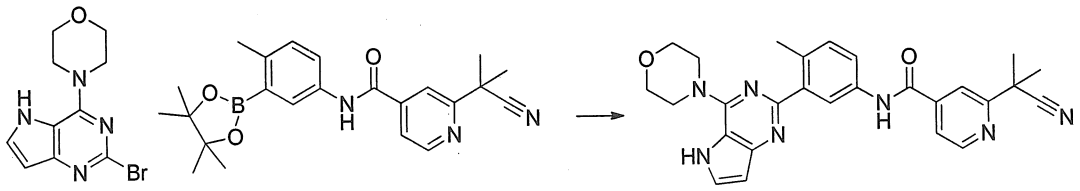
Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-clo-1-metyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-7-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng PdCl2(dppf).CH2Cl2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 15 phút ở nhệt độ 125°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) giving 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-7-morpholino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với 22 % hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 - 1,79 (m, 6 H) 3,59 (br. s., 5 H) 4,19 (s, 3 H) 7,31 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,21 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497 tại thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 862: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2- yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với 19% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,76 - 3,85 (m, 5 H) 3,96 - 4,07 (m, 4 H) 7,34 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,14 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499 tại thời gian lưu = 0,72 phút.

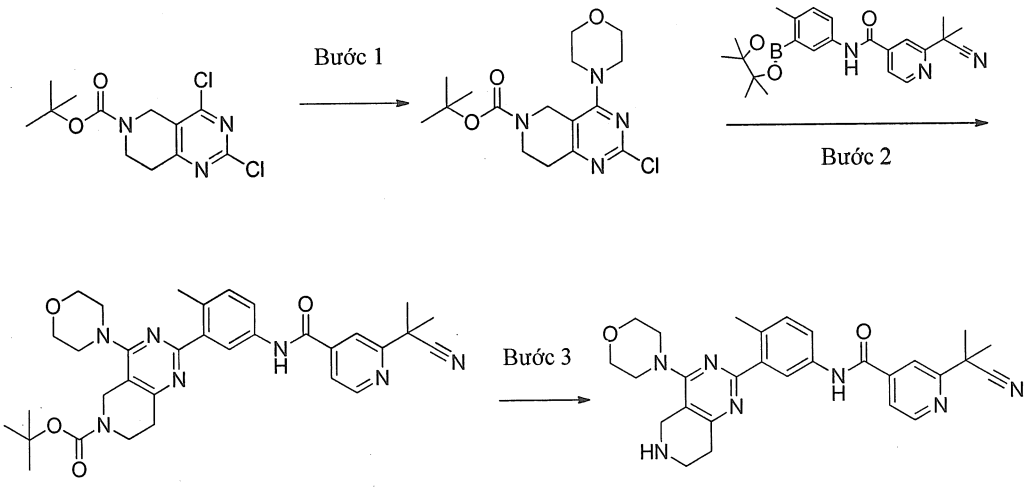
Ví dụ 863: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-bromo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 2-(2-xyanopropan-2-

yl)-N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2- yl)phenyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhệt độ 125°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với 45% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,34 - 2,43 (m, 3 H) 3,81 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,04 (br. s., 4 H) 6,61 (br. s., 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,08 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 864: tert-butyl 2-(5-(2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamiđo)-2-metylphenyl)-4-morpholino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5H)-carboxylat

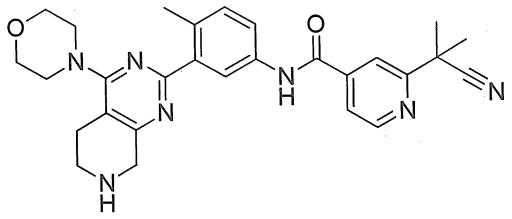


Bước 2. Dung dịch Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-clo-4-morpholino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5H)-carboxylat (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-

yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DME (0,14M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình phản ứng này được đậy nắp và vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H_2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 50% EtOAc trong heptan. Phân ly tert-butyl 2-(5-(2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamiđo)-2-metylphenyl)-4-morpholino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5H)-carboxylat với hiệu suất 35%. LCMS (*m/z*) [M+H]+= 598 tại thời gian lưu = 1,03min.

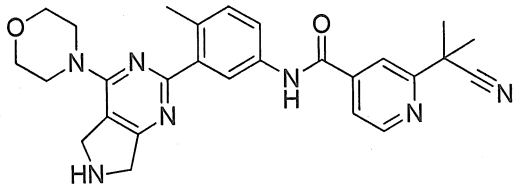
Bước 3. TFA (15 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-(2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamiđo)-2-metylphenyl)-4-morpholino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5H)-carboxylat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,04 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được đưa vào DMSO và tinh chế theo phương pháp điều chế. Phân ly 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 75%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,03 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 7 H) 3,71 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 4,24 (br. s., 3 H) 7,39 (dd, J=8,22, 1,56 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,48 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,08 (br. s., 2 H) 13,31 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 tại thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 865: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



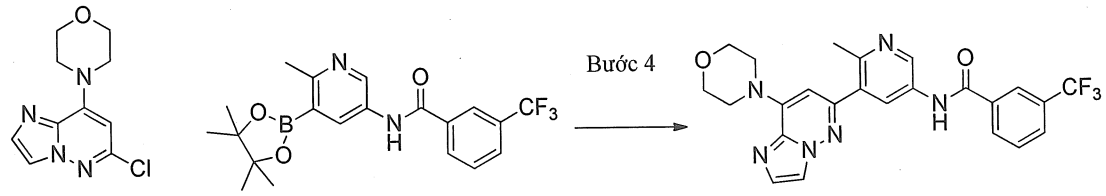
Hợp chất này được điều chế theo cùng tổng hợp quy trình được báo cáo theo Ví dụ 864,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,63 - 1,85 (m, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,50 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 3,70 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,24 (br. s., 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,38 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,47 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,16 (br. s., 2 H) 13,07 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 tại thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 866: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit



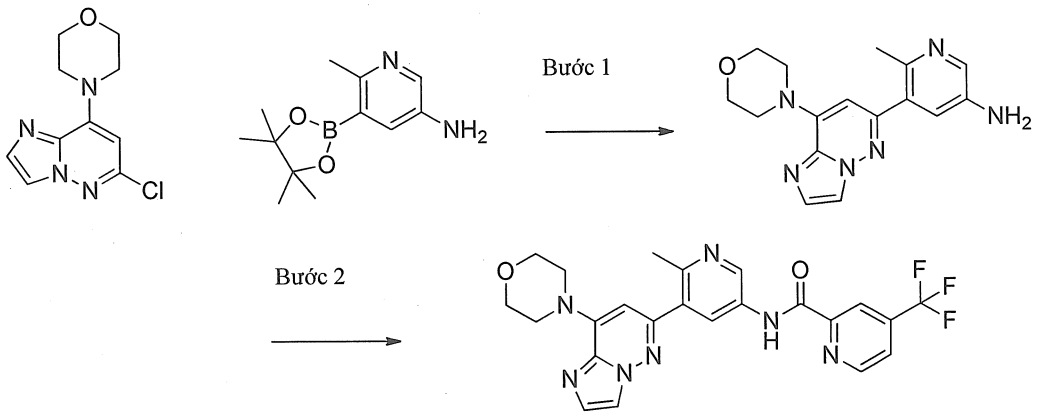
Hợp chất này được điều chế theo quy trình tổng hợp giống như quy trình được báo cáo theo Ví dụ 864. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,63 - 1,76 (m, 6 H) 2,47 (s, 1 H) 4,02 (br. s., 1 H) 4,34 (br. s., 2 H) 4,70 (br. s., 2 H) 7,25 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 7,88 - 8,01 (m, 1 H) 8,13 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,43 - 9,66 (m, 2 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 tại thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 867: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 4: Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,1M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 6%, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,13 - 2,66 (m, 230 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 3,99 (d, J=4,70 Hz, 4 H) 5,69 (s, 4 H) 6,40 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,75 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,20 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483 tại thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 868: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit

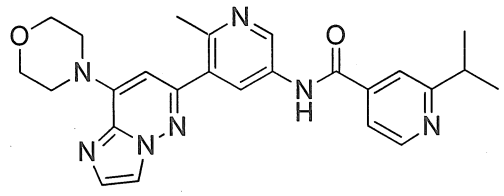


Bước 1: Bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) và 2M Na_2CO_3 (3,0 đương lượng) trong DME (0,1 M) được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,07 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và hệ thống này được phun lần nữa trong thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng DCM đến 5% MeOH trong DCM tạo ra 6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-amin với hiệu suất 35%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 311 tại thời gian lưu = 0,38 phút.

Bước 2: HATU (1,0 đương lượng) và DIEA (3,0 đương lượng) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-amin(1,0 đương lượng) và axit 4-(triflometyl)picolinic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng EtOAc/H_2O. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit

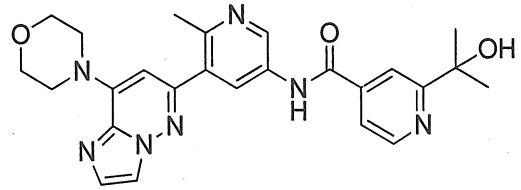
ở dạng muối TFA với hiệu suất 21%, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,54 (s, 4 H) 3,74 - 3,81 (m, 5 H) 4,04 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,46 (s, 1 H) 7,61 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,45 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,98 - 9,15 (m, 2 H) 11,20 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 tại thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 869: 2-isopropyl-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



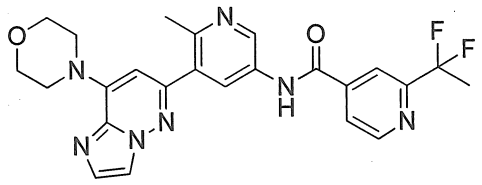
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 868. LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,1 tại thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 870: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



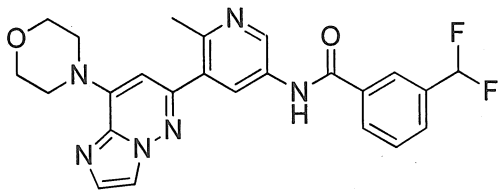
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 868. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 - 1,52 (m, 7 H) 2,52 - 2,57 (m, 4 H) 3,74 - 3,80 (m, 6 H) 4,04 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,47 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2 tại thời gian lưu = 0,49 phút.

Ví dụ 871: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



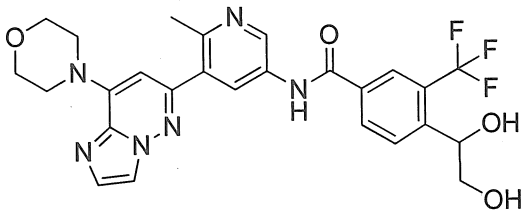
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 868.. Hợp chất cuối cùng được tinh chế trên đĩa điều chế silicagel obtaining 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit ở dạng bazơ tự do. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,90 - 2,08 (m, 3 H) 3,63 - 3,79 (m, 4 H) 3,99 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,40 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,99 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,72 - 8,98 (m, 2 H) 10,74 - 10,94 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,1 tại thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 872: 3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



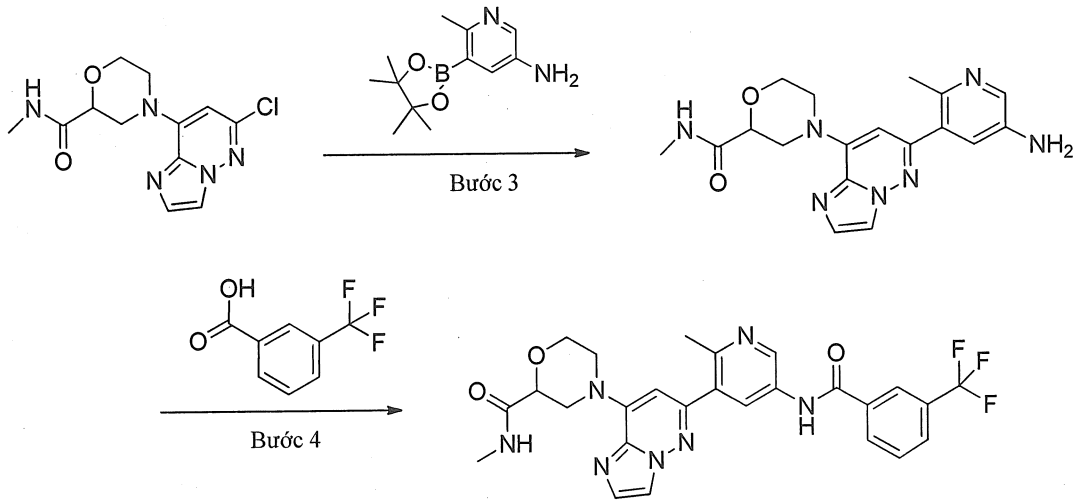
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 868. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,72 - 3,82 (m, 4 H) 4,04 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,46 (s, 1 H) 6,97 - 7,32 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,81 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,09 - 8,21 (m, 3 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,1 tại thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 873: 4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 868. LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1 tại thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 874: 3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)benzamit



Bước 1: Hỗn hợp gồm 8-bromo-6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin (1,0 đương lượng), R,S-2-carboxymorpholin hyđroclorua (1,0 đương lượng) và DIEA (3,0 đương lượng) trong DMF (0. 57 M) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. LCMS cho thấy chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô để tạo ra axit 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin-2-carboxylic ở dạng siro màu nâu mà được sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 282 tại thời gian lưu =0,53 phút.

Bước 2: 1-hyđroxy-7-azabenzotriazol (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin-2-carboxylic (1,0 đương

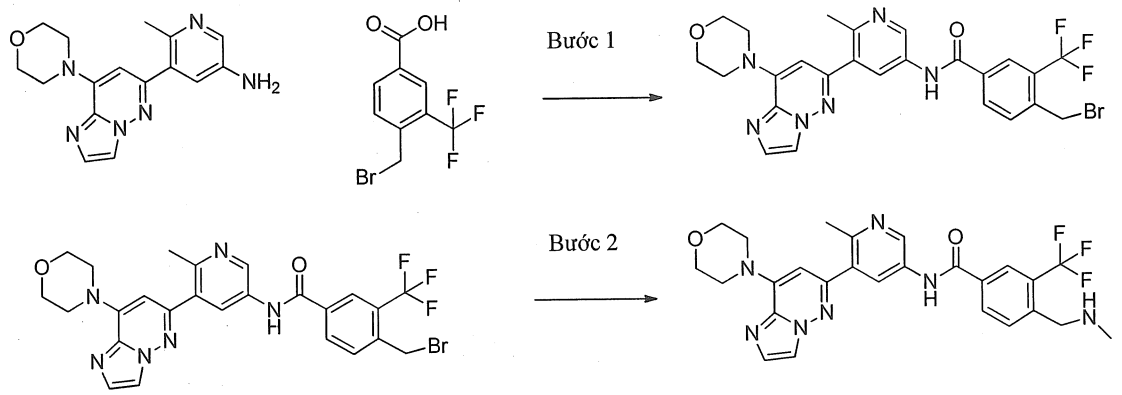
lượng), EDC.HCl (1,0 đương lượng) metyl amin (2M THF, 1,2 đương lượng) và DIEA (30. đương lượng) trong DMF (0,14M), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp. 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)-N-metylmorpholin-2-carboxamit mong muốn được phân tách ở dạng muối TFA với 60% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 296 tại thời gian lưu =0,56 phút.

Bước 3: Na_2CO_3 2M (5,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)-N-metylmorpholin-2-carboxamit (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,04 M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 4-(6-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)-N-metylmorpholin-2-carboxamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 32%.LCMS (*m/z*) (M+H) = 368 tại thời gian lưu = 0,48 phút.

Bước 4: 1-Hyđroxy-7-azabenzotriazol được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-(5-amino-2-metylpyriđin-3-yl)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)-N-metylmorpholin-2-carboxamit(1,0 đương lượng) và axit 3-(triflometyl)benzoic (1,1 đương lượng) và EDC.HCl (1,0 đương lượng) trong DMF (0,03M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng chưa hoàn thành, thêm 0,3 đương lượng EDC.HCl và HOAt được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). N-metyl-4-(6-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)pyriđin-3-yl)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin-2-carboxamit thu được ở dạng muối TFA với hiệu suất 39%, 1H NMR (400MHz,

<dmso>) δ ppm 2,61 (d, J=4,70 Hz, 3 H) 3,15 (dd, J=12,91, 10,56 Hz, 1 H) 3,71 - 3,84 (m, 1 H) 4,04 (d, J=11,35 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J=10,37, 2,54 Hz, 1 H) 4,71 (d, J=12,13 Hz, 1 H) 5,19 (br. s., 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,80 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,83Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,24 - 8,37 (m, 3 H) 8,98 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 540 tại thời gian lưu = 0,72 phút.

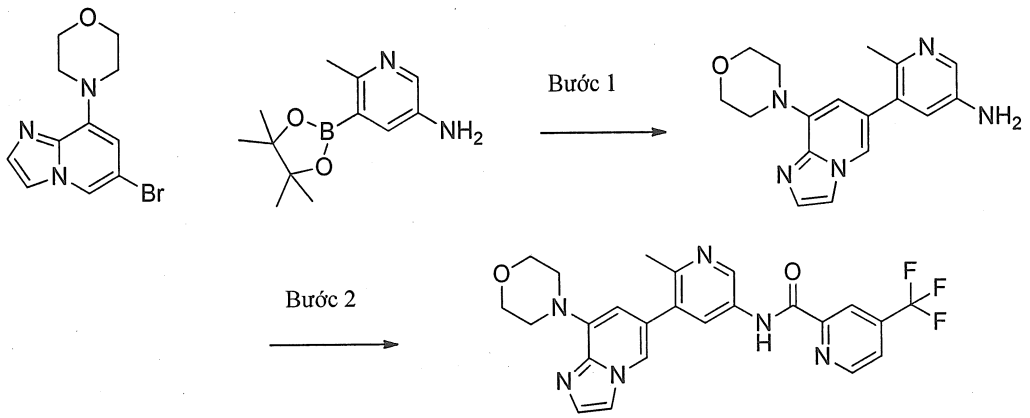
Ví dụ 875: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: 1-Hyđroxy-7-azabenzotriazol(1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-amin(1,0 đương lượng), axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và EDC.HCl (1,0 đương lượng) trong DMF (0,11M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được xử lý bằng nước và chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng DCM đến 10% MeOH trong DCM. 4-(Bromometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit được phân tách với hiệu suất 59%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 531 tại thời gian lưu = 0,78 phút.

Bước 2: Metylamin 2M trong THF (60 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(Bromometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và bình này được bịt kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit mong muốn ở dạng muối TFA với hiệu suất 63%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,52 - 2,57 (m, 4 H) 2,71 (t, J=4,70 Hz, 3 H) 3,72 - 3,80 (m, 5 H) 4,39 (br. s., 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,62 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,35 - 8,43 (m, 2 H) 8,97 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,07 (br. s., 2 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 526 tại thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 876: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit

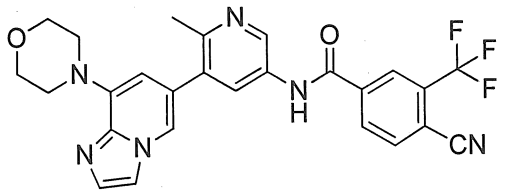


Bước 1: Bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 4-(6-bromimiđazo[1,2-a]pyriđin-8-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) và Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) trong DME (0,1M) được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,07 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và hệ thống này được phun lần nữa

trong thời gian hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ. trong môi trường khí trơ. Hỗn hợp phản ứng được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng DCM đến 5% MeOH trong DCM để tạo ra 6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-amin với 27% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 310 tại thời gian lưu = 0,29 phút.

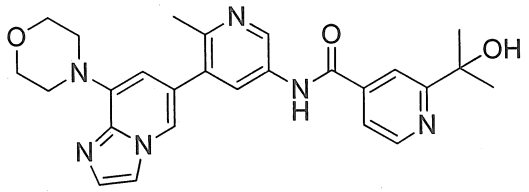
Bước 2: HATU (1,1 đương lượng) và DIEA (2,0 đương lượng) được bổ sung vào bình đáy tròn chứa dung dịch chứa 6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-amin(1,0 đương lượng) và axit 4-(triflometyl)picolinic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,07M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết ba lần bằng EtOAc/H_2O. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 38%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,76 - 3,89 (m, 21 H) 7,97 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,31 - 8,40 (m, 3 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,95 - 9,14 (m, 2 H) 11,19 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483 tại thời gian lưu = 0,6 phút.

Ví dụ 877: 4-xyano-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



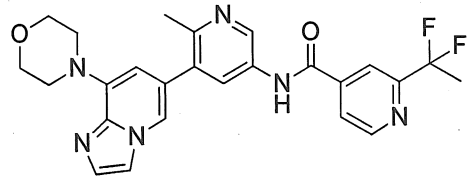
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876. LCMS (*m/z*) (M+H) = 507,1 tại thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 878: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



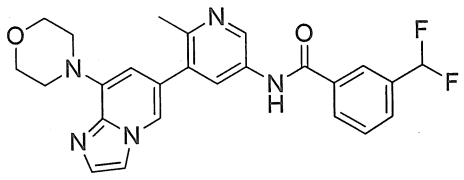
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 3,28 (br. s., 5 H) 3,83 (br. s., 4 H) 7,71 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3 tại thời gian lưu = 0,39 phút.

Ví dụ 879: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



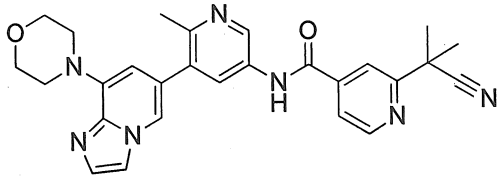
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,06 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 3,27 (br. s., 5 H) 7,25 (br. s., 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 8,89 - 8,95 (m, 2 H) 10,95 - 11,08 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,3 tại thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 880: 3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



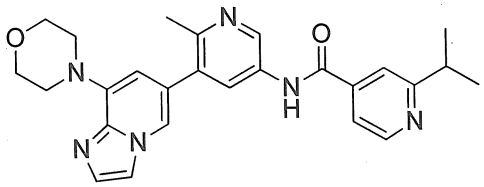
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,67 - 3,92 (m, 7 H) 6,92 - 7,36 (m, 2 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,81 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 8,11 - 8,20 (m, 5 H) 8,23 (s, 2 H) 8,50 (br. s., 1 H) 8,88 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464,2 tại thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 881: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



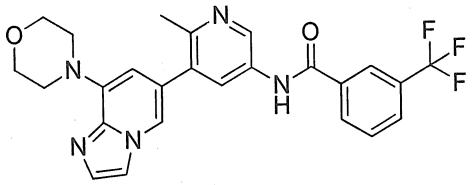
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,61 - 1,83 (m, 7 H) 3,25 (br. s., 4 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,88 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 (br. s., 1 H) 8,20 - 8,30 (m, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 8,83 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,4 tại thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 882: 2-isopropyl-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



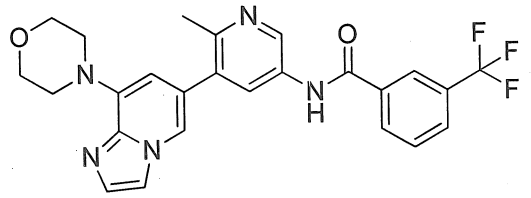
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876, 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,25 - 1,34 (m, 7 H) 2,52 (s, 7 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 3,20 - 3,35 (m, 4 H) 7,07 - 7,26 (m, 1 H) 7,70 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,06 (br. s., 1 H) 8,24 (d, J=1,96 Hz, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,64- 10,91 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 457,2 tại thời gian lưu = 0,42 phút.

Ví dụ 883: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



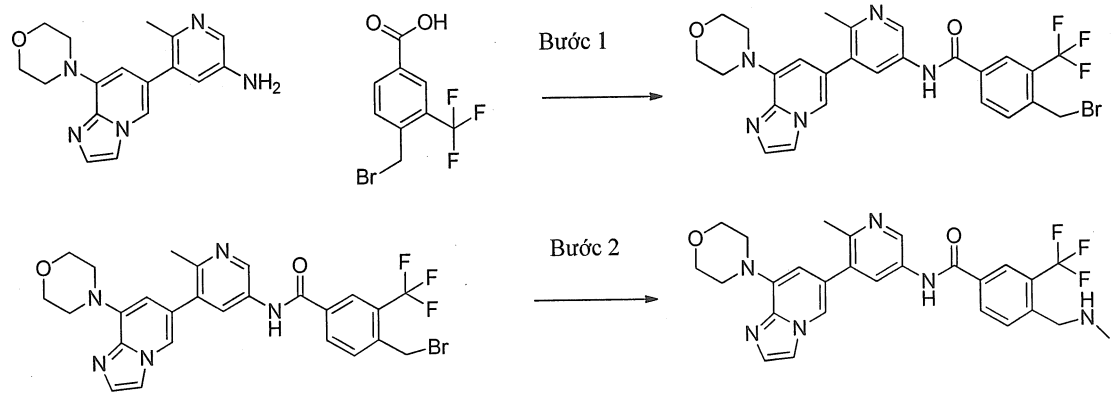
Hợp chất này được điều chế theo cùng các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 876. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,25 (br. s., 4 H) 3,83 (d, J=4,70 Hz, 3 H) 3,84 (br. s., 1 H) 7,23 (br. s., 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 4 H) 8,51 - 8,68 (m, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,3 tại thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 884: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,25 (br. s., 4 H) 3,83 (d, J=4,70 Hz, 3 H) 3,84 (br. s., 1 H) 7,23 (br. s., 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 4 H) 8,51 - 8,68 (m, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,3 tại thời gian lưu = 0,60 phút.

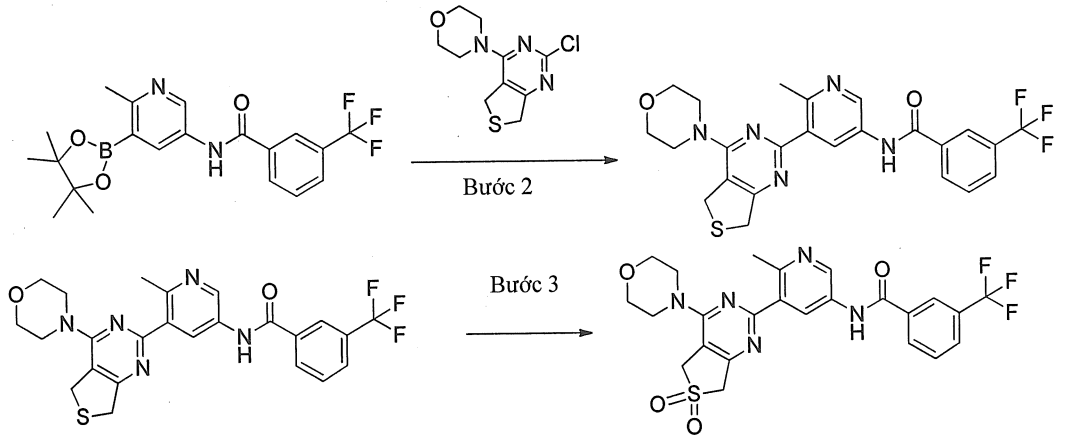
Ví dụ 885: N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: 1-Hyđroxy-7-azabenzotriazol(1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)anilin (1,0 đương lượng), axit 4-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và EDC.HCl (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được xử lý bằng nước và chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. 4-(bromometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit rắn được làm khô và sử dụng ở bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 530 tại thời gian lưu = 0,65 phút.

Bước 2: Metylamin 2M trong THF (60 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch 4-(bromometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và bình được bịt kín và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit mong muốn ở dạng muối TFA với hiệu suất 33%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 526 tại thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 886: N-(6-metyl-5-(4-morpholino-6,6-đioxiđo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



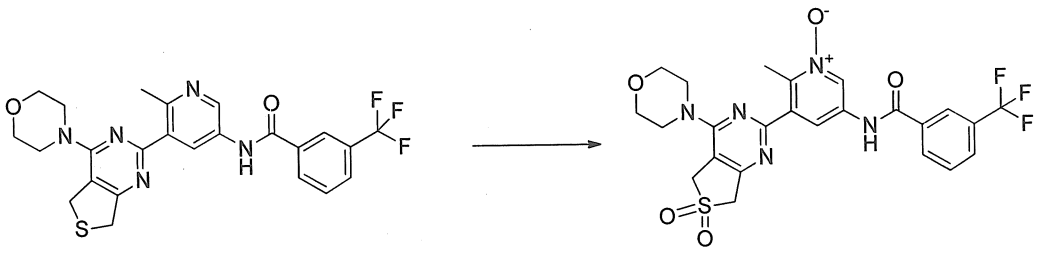
Bước 1: Morpholin (10,0 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 2,4-điclo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin (1,0 đương lượng) trong EtOH (2,4 M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và 4-(2-clo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin thô được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là định lượng. LCMS (m/z) (M+H) = 254/258 tại thời gian lưu = 0,68 phút.

Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(2-clo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và N-(4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit

(1,0 đương lượng) trong DME (0,12M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong EtOAc/H_2O. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 90% EtOAc trong heptan tạo ra N-(6-metyl-5-(4-morpholino-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit với 51% hiệu suất.LCMS (*m/z*) (M+H) = 502 tại thời gian lưu = 0,81 phút.

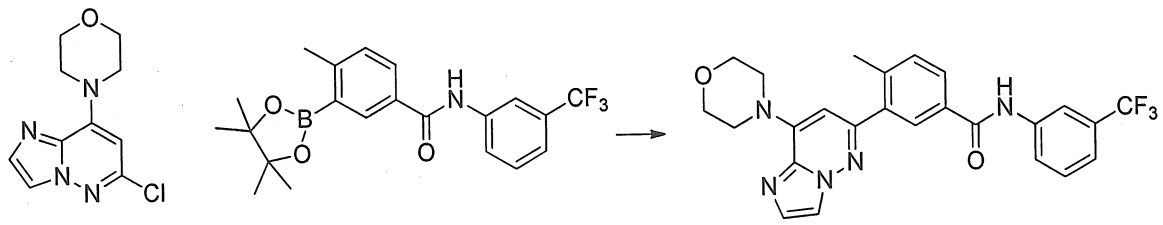
Bước 3: Dung dịch chứa oxon (2,3 đương lượng) trong 3ml nước được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa N-(6-metyl-5-(4-morpholino-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong THF (0,013M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 4 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa ba lần bằng 0,5M trong nước Na_2CO_3. Hỗn hợp này được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra N-(6-metyl-5-(4-morpholino-6,6-đioxiđo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng muối TFA với hiệu suất 38%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,52 (s, 1 H) 2,69 - 2,81 (m, 3 H) 3,68 (d, J=4,30 Hz, 10 H) 4,56 (s, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 7,81 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,21 - 8,42 (m, 2 H) 8,72 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H).LCMS (*m/z*) (M+H) = 515 tại thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 887: 2-metyl-3-(4-morpholino-6,6-đioxiđo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)pyriđin 1-oxit



mCPBA (2,2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa N-(6-metyl-5-(4-morpholino-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,024M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa ba lần bằng 0,5M Na_2CO_3 trong nước. Hỗn hợp này được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) để tạo ra 2-metyl-3-(4-morpholino-6,6-đioxiđo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)pyriđin 1-oxit ở dạng muối TFA trong 19% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,54 (s, 2 H) 3,53 - 3,79 (m, 6 H) 3,81 - 4,27 (m, 6 H) 4,56 (s, 2 H) 4,75 (s, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 8,20 - 8,37 (m, 1 H) 8,98 - 9,11 (m, 1 H) 10,79 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 550 tại thời gian lưu = 0,76 phút.

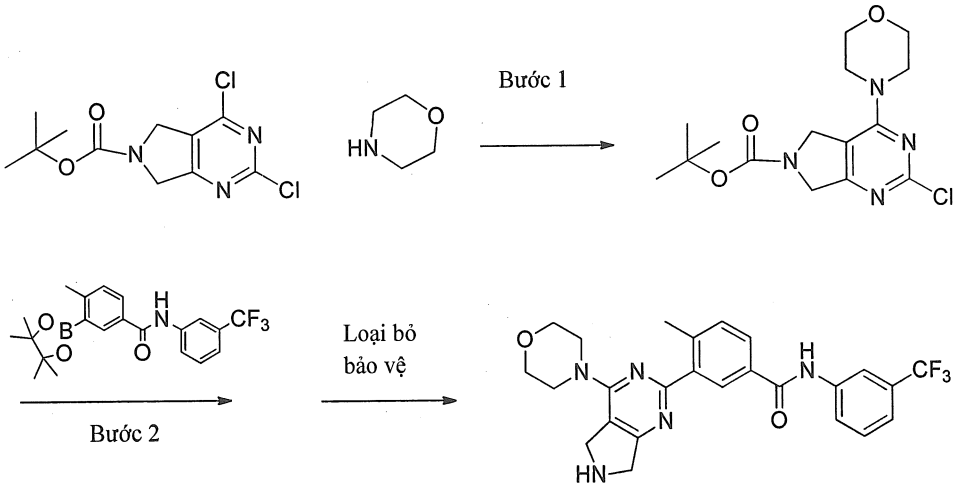
Ví dụ 888: 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit



Bước 2: Natri cacbonat 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-cloimiđazo[1,2-b]pyriđazin-8-yl)morpholin (1,0 đương lượng) 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit (0,9 đương lượng) trong DME (0,11M) và hệ thống này được sục nitơ trong thời gian 5 phút. Sản

phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và hệ thống này được phun thêm lần nữa. Bình này được đậy nắp và đặt trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp phản ứng được phân chia trong $EtOAc/H_2O$. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tạo ra 4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit với hiệu suất 40%,1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,99 (br. s., 4 H) 6,36 (s, 1 H) 7,39 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 tại thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 889: 4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit

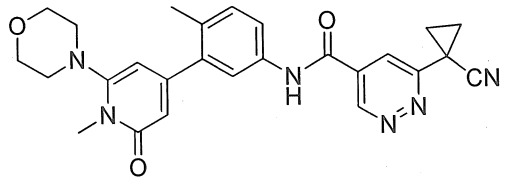


Bước 1: Morpholin (1,2 đương lượng) được bổ sung vào bình chứa 2,4-điclopyriđo[2,3-d]pyrimiđin (1 đương lượng) trong THF (0,46) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và tert-butyl 2-clo-4-morpholino-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-6(7H)-carboxylat thô được dùng ở bước tiếp theo. Hiệu suất được giả định là đương lượng. LCMS (*m/z*) [M+H]+= 341 tại thời gian lưu = 0,91min.

Bước 2: Dung dịch Na_2CO_3 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-clo-4-morpholino-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-6(7H)-carboxylat (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit(0,9 đương lượng) trong DME (0,44M) và hệ thống này được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Bình phản ứng này được đậy nắp và vi sóng trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 120°C. Sản phẩm thô được phân chia trong H2O/EtOAc. Lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel bằng cách sử dụng heptan đến 50% EtOAc trong heptan. Phân ly tert-butyl 2-(2-metyl-5-((3-(triflometyl)phenyl)carbamoyl)phenyl)-4-morpholino-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-6(7H)-carboxylat với 28% hiệu suất. LCMS (*m/z*) [M+H]+= 584 tại thời gian lưu = 0,95 phút.

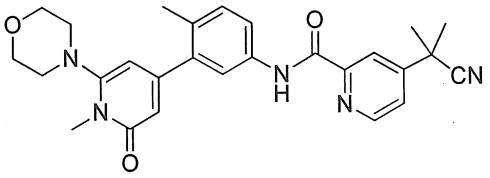
Bước 3. TFA (10 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(2-metyl-5-((3-(triflometyl)phenyl)carbamoyl)phenyl)-4-morpholino-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-6(7H)-carboxylat (1,0 đương lượng) trong DCM (0,07M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được đưa vào DMSO và tinh chế theo phương pháp điều chế. Phân ly 4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit ở dạng muối TFA với 24% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,69 (br. s., 10 H) 4,43 (br. s., 2 H) 4,76 (br. s., 2 H) 7,46 (dd, J=14,09, 7,83 Hz, 2 H) 7,59 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,34 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 9,67 (br. s., 2 H) 10,42 - 10,65 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 tại thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 899: 6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



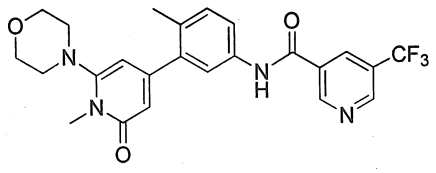
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,88 (br. s., 4 H) 3,40 (s, 3 H) 3,69 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 5,75 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,00 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 9,49 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,1, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 900: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)picolinamit



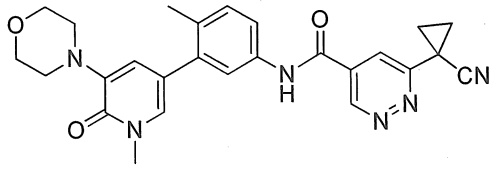
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,94 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,70 - 3,76 (m, 4 H) 5,82 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,02 - 6,13 (m, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,75 - 7,89 (m, 3 H) 8,24 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 901: N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit



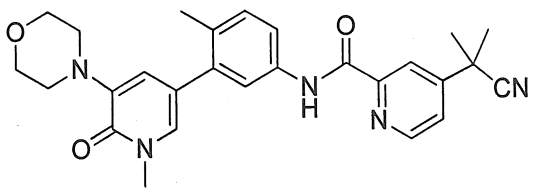
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,93 (br. s., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,70 - 3,75 (m, 4 H) 5,80 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 6,05 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,16 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,1, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 902: 6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



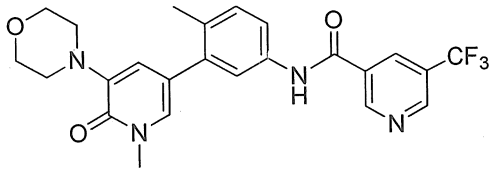
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,87 - 1,97 (m, 2 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 3,08 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,65 - 3,77 (m, 4 H) 6,68 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,54 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 903: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit



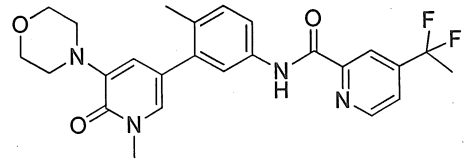
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,67 - 3,73 (m, 4 H) 6,71 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 3 H) 8,24 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,1, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 904: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit



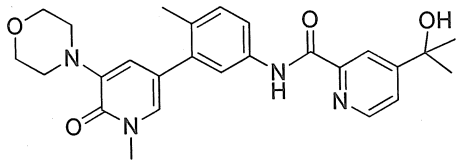
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,73 (m, 4 H) 6,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,35 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,0, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 905: 4-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit



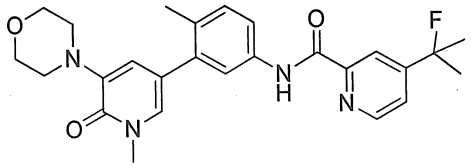
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,03 (t, *J*=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,63 - 3,76 (m, 4 H) 6,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 906: 4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit



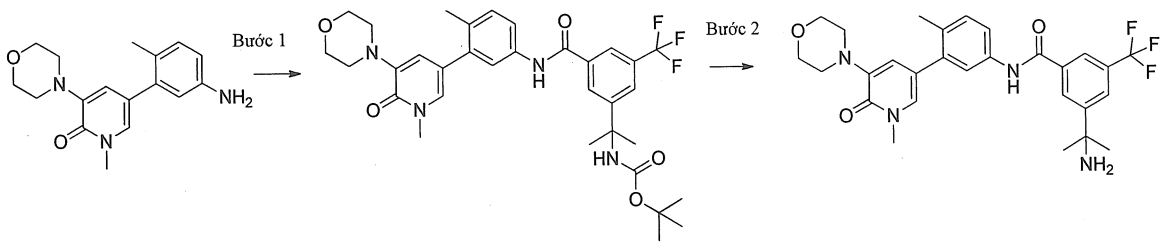
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,45 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,74 (m, 4 H) 6,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 463,1, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 907: 4-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,67 - 3,74 (m, 4 H) 6,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

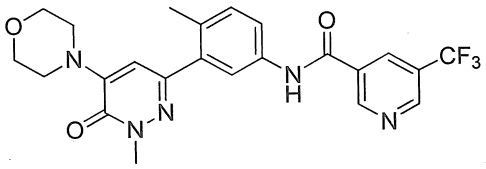
Ví dụ 908: 3-(2-aminopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit



Bước 1: EDC (2,2 đương lượng) và HOAt (2,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(5-amino-2-metylphenyl)-1-metyl-3-morpholinopyriđin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) và axit 3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl)-5-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) trong DMF (0,1M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thành. Được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo và làm khô lạnh để tạo ra tert-butyl (2-(3-((4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)phenyl)propan-2-yl)carbamat mà được sử dụng cho bước tiếp theo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 629,3, thời gian lưu = 1,00 phút.

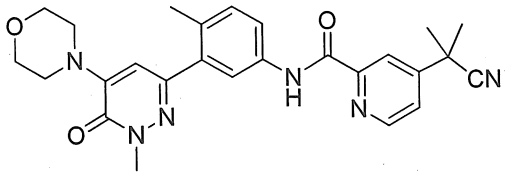
Bước 2: Dung dịch chứa tert-butyl (2-(3-((4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)carbamoyl)-5-(triflometyl)phenyl)propan-2-yl)carbamat (1,0 đương lượng) được hòa tan trong DCM và TFA (theo tỷ lệ 4:1) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Được cô đến khô và hòa tan trong axetonitril và nước và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 3-(2-aminopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 57%. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,02 - 3,13 (m, 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,65 - 3,75 (m, 4 H) 6,68 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,34 (s, 2 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 909: N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit



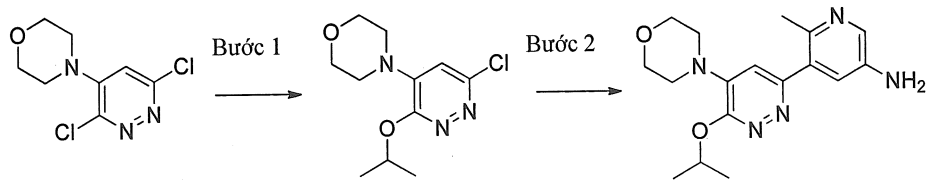
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,42 - 3,47 (m, 4 H) 3,65 - 3,72 (m, 7 H) 6,58 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 9,16 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 910: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)picolinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,60 (s, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,82 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3, thời gian lưu = 0,92 phút.

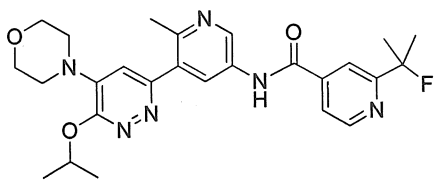
Tổng hợp 5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin



Bước 1: Natri hyđrua (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và propan-2-ol (1,8 đương lượng) trong THF (0,3M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thành. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat hai lần. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 10% metanol/DCM) để tạo ra 4-(6-clo-3-isopropoxypyriđazin-4-yl)morpholin với 72% hiệu suất ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 258,2/259,7, thời gian lưu = 0,59 phút.

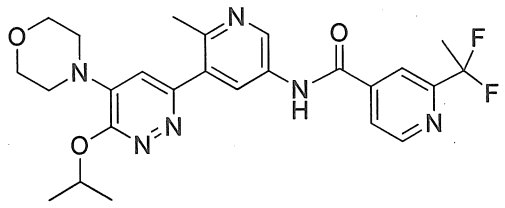
Bước 2: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,5 đương lượng) và natri cacbonat (8,0 đương lượng, dung dịch nước 2M) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-isopropoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,1 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,1 M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 10% metanol/DCM) để tạo ra 5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin với hiệu suất 88%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 330,0, thời gian lưu = 0,46 phút.

Ví dụ 911: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



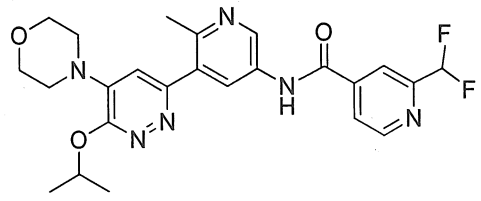
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 3,74 (s, 7 H) 5,28 - 5,43 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,83 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,3, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 912: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



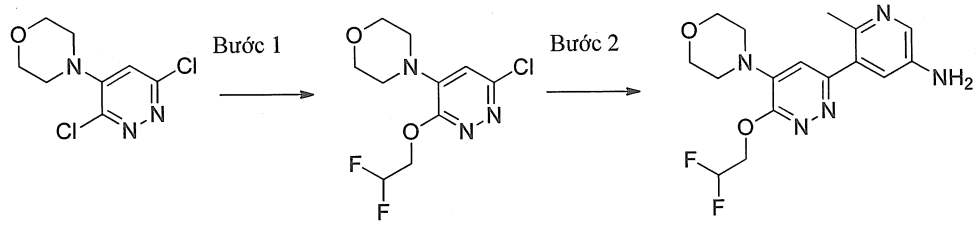
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,98 - 2,11 (m, 3 H) 3,73 (br. s., 7 H) 5,36 (spt, *J*=6,13 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 8,03 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,90 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 913: 2-(điflometyl)-N-(5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 3,74 (s, 7 H) 5,27 - 5,42 (m, 1 H) 6,86 - 7,25 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,07 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,87 - 8,98 (m, 2 H) 11,04 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,3, thời gian lưu = 0,66 phút.

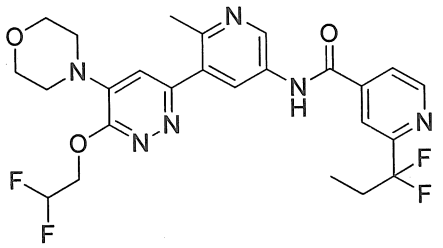
Tổng hợp 5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin



Bước 1: NaH (3,0 đương lượng) được bổ sung từ từ thành nhiều phần vào dung dịch chứa 2,2-đifloetanol (3,0 đương lượng) và 4-(3,6-điclopyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong THF (0,15M) trong khí quyển nitơ. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. được tôi bằng cách bổ sung nước và chiết 3 lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat và heptan (sản phẩm được rửa giải khoảng 50/50 etyl axetat/heptan). Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 4-(6-clo-3-(2,2-đifloetoxy)pyriđazin-4-yl)morpholin ở dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 279,9, thời gian lưu = 0,59 phút.

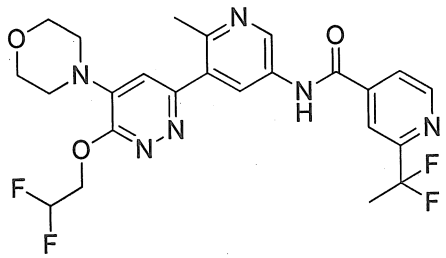
Bước 2: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,2 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-(2,2-đifloetoxy)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DME và Na_2CO_3 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,18M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 3 giờ, sau đó được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng. Được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel rửa giải bằng 0 đến 100 etyl axetat trong heptan tiếp theo là 10% metanol trong etyl axetat để tạo ra 5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-amin với 60% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 352, thời gian lưu = 0,39 phút.

Ví dụ 914: N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(1,1-điflopropyl)isonicotinamit



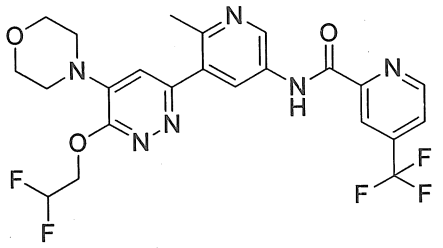
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,20 - 2,47 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,89 (d, *J*=5,09 Hz, 8 H) 4,77 (td, *J*=14,28, 3,13 Hz, 2 H) 6,17 - 6,56 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,99 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,56 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 535,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 915: N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



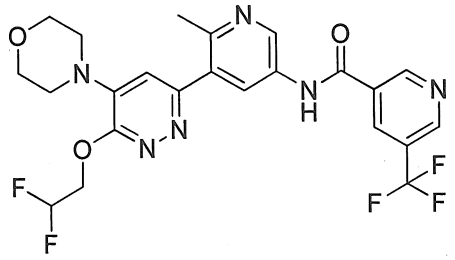
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,94 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,31 - 3,44 (m, 4 H) 3,69 - 3,86 (m, 4 H) 4,63 - 4,73 (m, 2 H) 6,07 - 6,47 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 916: N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



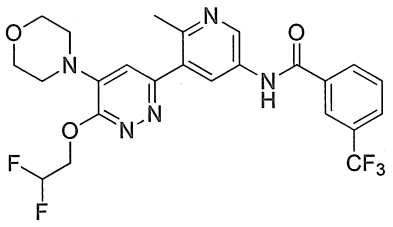
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 3,89 (d, *J*=4,30 Hz, 7 H) 4,77 (td, *J*=14,28, 3,13 Hz, 2 H) 6,13 - 6,59 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 917: N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



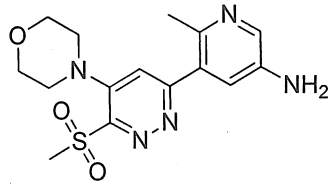
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,34 - 3,42 (m, 4 H) 3,70 - 3,79 (m, 4 H) 4,62 - 4,74 (m, 2 H) 6,03 - 6,47 (m, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,28 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 918: N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



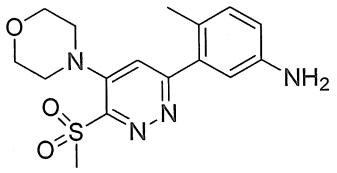
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,88 (s, 8 H) 4,77 (td, *J*=14,28, 3,52 Hz, 2 H) 6,16 - 6,69 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,94 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 2 H) 8,55 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Tổng hợp 6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-amin



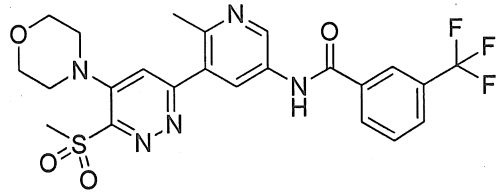
Natri cacbonat (3,0 đương lượng, 2M) được bổ sung nào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-(metylsulfonyl)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DME (0,05M) và được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,06 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Sản phẩm thô được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký đảo pha (hệ thống Grace, 0% đến 30% axetonitril trong nước). Khi cô từng phần, chất kết tủa được lọc bỏ và làm khô trong chân không cao để tạo ra 6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-amin với 54% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 350,2, thời gian lưu = 0,40 phút.

Tổng hợp 4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)anilin



Natri cacbonat (3,0 đương lượng, 2M) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-clo-3-(metylsulfonyl)pyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,0 đương lượng) trong DME (0,04 M) và được sục nitơ. Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,06 đương lượng) được bổ sung vào phản ứng và hệ thống này được phun một lần bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 120°C trong thời gian 20 phút trong lò vi sóng. Sản phẩm thô được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được phân ly, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (5% metanol trong DCM) để tạo ra 4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)anilin với 60% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 349,2, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 919: N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit

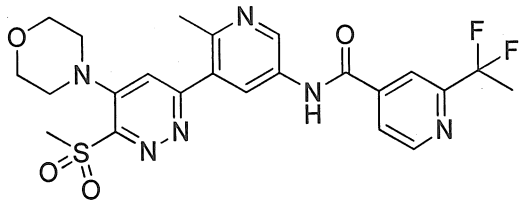


DIEA (3,0 đương lượng), axit 3-(triflometyl)benzoic (1,0 đương lượng) và HATU (1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng) trong DMF và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Được phân bố giữa nước và etyl

axetat, lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết ngược bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được hòa tan trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 35%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

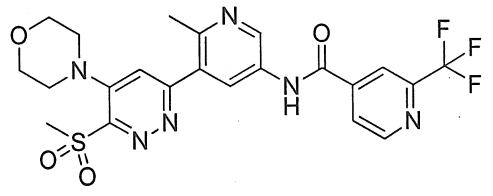
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 919 nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 920: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



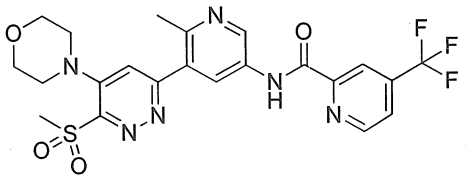
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,97 - 2,12 (m, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 4 H) 3,47 - 3,56 (m, 8 H) 3,70 - 3,78 (m, 4 H) 4,09 (br. s., 1 H) 7,54 (s, 1H) 8,05 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,90 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,90 - 11,02 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 519,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 921: N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



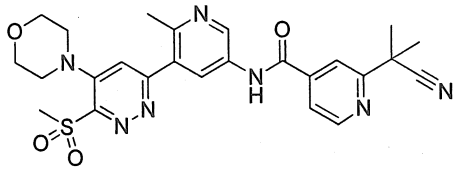
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,52 - 2,56 (m, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 7 H) 3,71 - 3,79 (m, 4 H) 7,54 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,95 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 923: N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



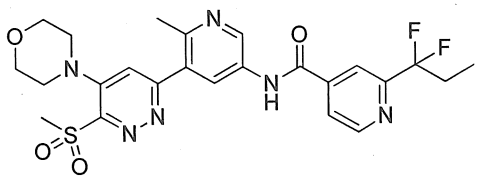
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,53 (s, 5 H) 3,72 - 3,78 (m, 7 H) 7,54 (s, 2 H) 8,12 (d, *J*=4,69 Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 11,10 - 11,28 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 924: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



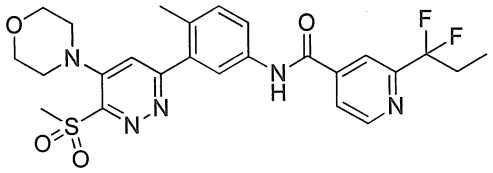
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,76 (s, 6 H) 2,52 - 2,56 (m, 4 H) 3,47 - 3,56 (m, 7 H) 3,70 - 3,78 (m, 4 H) 7,54 (s, 1 H) 7,89 (dd, *J*=4,89, 1,37Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,95 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 925: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



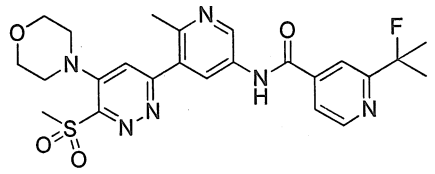
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 0,93 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 2,26 - 2,42 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 7 H) 3,67 - 3,81 (m, 4 H) 7,54 (s, 1H) 8,04 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 533,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 926: 2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



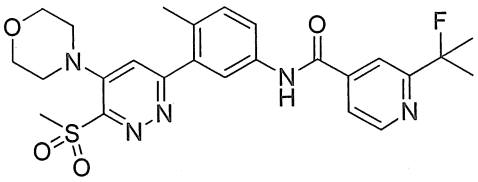
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 0,93 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,33 - 2,42 (m, 2 H) 3,52 (s, 4 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 2H) 7,81 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,61 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 532,1, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 927: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit



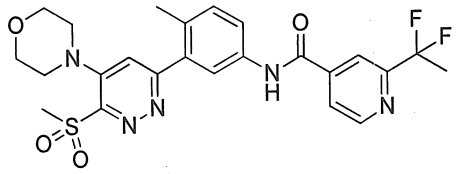
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,67 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 3,74 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 7,53 (s, 1 H) 7,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,33 (d, *J*=2,35Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 928: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



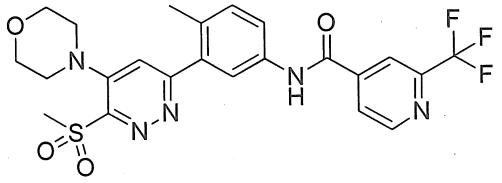
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,57 - 1,77 (m, 7 H) 2,31 (s, 3 H) 7,29 - 7,46 (m, 2 H) 7,77 - 7,84 (m, 2 H) 7,90 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,94 - 8,07 (m, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 929: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



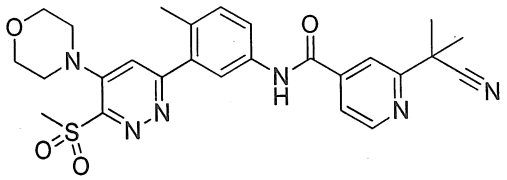
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,95 - 2,11 (m, 3 H) 2,28 - 2,34 (m, 3 H) 3,43 - 3,57 (m, 7 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,81 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,77 - 8,95 (m, 1 H) 10,72 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 930: N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



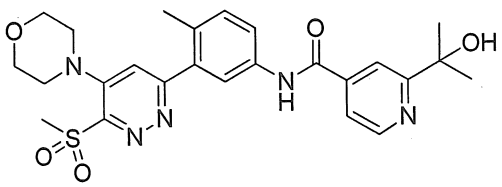
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,27 - 2,36 (m, 3 H) 3,43 - 3,56 (m, 8 H) 7,27 - 7,51 (m, 2 H) 7,80 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 - 8,45 (m, 1 H) 8,89 - 9,06 (m, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 931: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



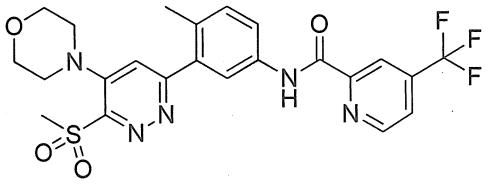
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,66 - 1,83 (m, 8 H) 2,32 (s, 4 H) 3,49 (d, *J*=4,70 Hz, 5 H) 3,72 - 3,78 (m, 6 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,79 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 7,94 - 8,06 (m, 1 H) 8,70 - 8,87 (m, 1 H) 10,57 - 10,71 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 932: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit



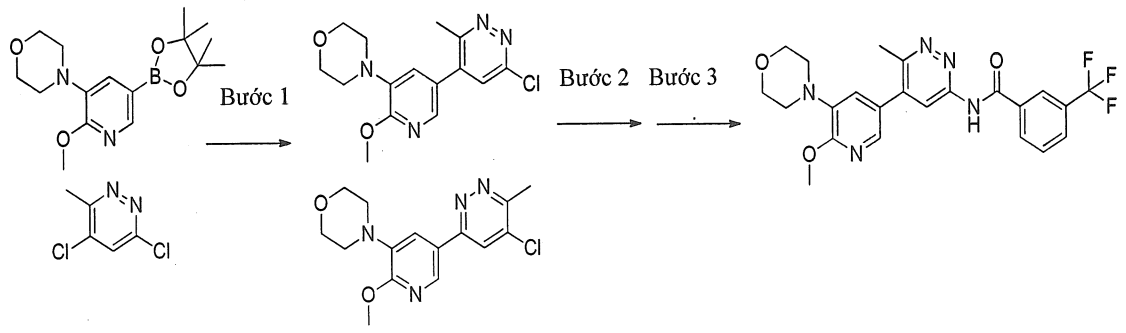
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,48 (s, 6 H) 2,27 - 2,34 (m, 3 H) 3,42 - 3,57 (m, 7 H) 3,69 - 3,80 (m, 4 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,73 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 512,1, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 933: N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 2,25 - 2,37 (m, 3 H) 3,37 - 3,62 (m, 7 H) 3,66 - 3,84 (m, 4 H) 7,29 - 7,47 (m, 2 H) 7,96 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,02 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,80 - 10,91 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 934: N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-6-metylpyriđazin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Bước 1: Xezi cacbonat (3,0 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (0,1 đương lượng) và tri-t-butylphosphin (1,0M trong toluen, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp đã loại khí chứa 4-(2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-

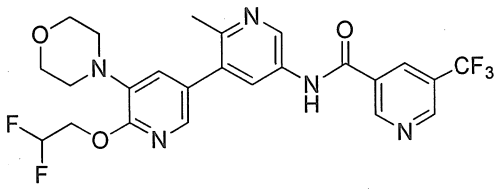
yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4,6-điclo-3-metylpyriđazin (1,0 đương lượng) theo tỷ lệ 4:1 1,4-đioxan:nước (0,2M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 5 giờ. LC-MS thể hiện hỗn hợp gồm các sản phẩm đồng phân. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (ISCO, etyl axetat có 0% đến 5% građien metanol) để tạo ra 4-(5-(6-clo-3-metylpyriđazin-4-yl)-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin với hiệu suất 68% ở dạng tinh thể rắn màu nâu sáng. chất đồng phân phụ cũng có mặt (20%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, thời gian lưu = 0,66 phút.

Bước 2: Amoni hyđroxit (32 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-(6-clo-3-metylpyriđazin-4-yl)-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin và 4-(5-(5-clo-6-metylpyriđazin-3-yl)-2-metoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong 1,4-đioxan (0,2M) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 140°C. Khi khuấy qua đêm, thêm 32 đương lượng amoni hyđroxit được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 175°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô để tạo ra 5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-6-metylpyriđazin-3-amin và 6-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-3-metylpyriđazin-4-amin ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân (theo tỷ lệ 1:1). LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,9, thời gian lưu = 0,45 và 0,47 phút.

Bước 3: DIEA (5,0 đương lượng) và 3-(triflometyl)benzoyl clorua (2,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-6-metylpyriđazin-3-amin và 6-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-3-metylpyriđazin-4-amin (1,0 đương lượng, hỗn hợp gồm các chất đồng phân) trong DCM (0,1M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường. LC-MS ở 4 giờ thể hiện sản phẩm chuyển hóa một phần. Thêm 3,00 đương lượng DIEA và 1,3 đương lượng axyl clorua được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 7 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (2x). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô.

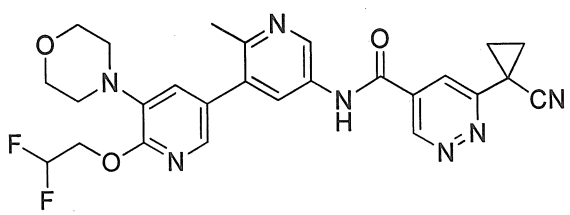
Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-6-metylpyriđazin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit trong 28% hiệu suất ở dạng muối TFA của nó, chất rắn màu vàng, 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 2 H) 8,31 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 935: N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



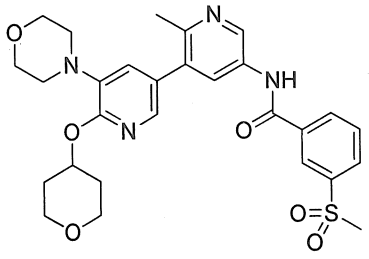
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 3,08 (d, *J*=3,91 Hz, 4 H) 3,69 - 3,75 (m, 4 H) 4,64 (td, *J*=15,16, 3,33 Hz, 2 H) 6,21 - 6,64 (m, 1 H) 7,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,91 - 9,01 (m, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,39 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,3, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 936: 6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



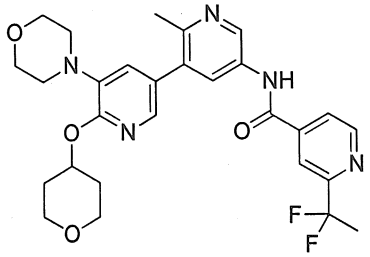
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,87 - 1,96 (m, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 2 H) 3,07 (br. s., 4 H) 3,70 - 3,75 (m, 4 H) 4,64 (d, *J*=3,52 Hz, 2 H) 6,26 - 6,63 (m, 1 H) 7,29 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,06 (dd, *J*=4,50, 2,15 Hz, 2 H) 8,87 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,56 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 937: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



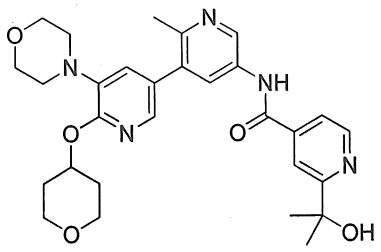
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 (dtd, J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 7 H) 3,69 (ddd, J=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,46 (tt, J=7,92, 3,81 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,25 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 9,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 553,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 938: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



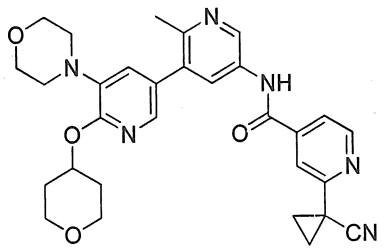
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 (dtd, J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 2,07 (t, J=18,78 Hz, 3 H) 2,12 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,69 (ddd, J=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,07 (m, 2 H) 5,46 (tt, J=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,46 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 540,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 939: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



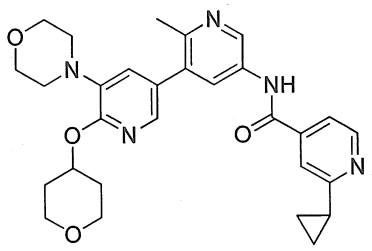
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,64 (s, 6 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 4 H) 3,66 (ddd, J=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 5,44 (tt, J=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,51 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 9,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 534,2, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 940: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



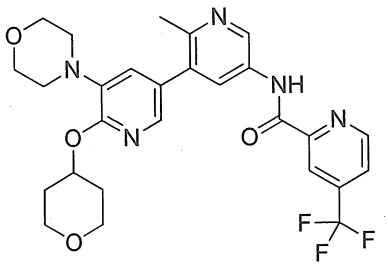
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,77 - 1,94 (m, 6 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,69 (ddd, J=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,05 (m, 2 H) 5,46 (dt, J=8,12, 3,96 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,24 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 941: 2-xyclopropyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



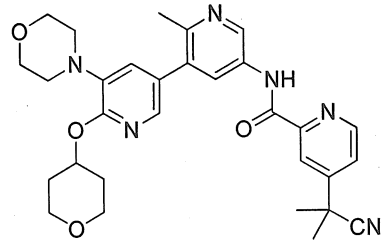
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H) 1,22 (dt, J=8,02, 3,03 Hz, 2 H) 1,86 (dtd, J=12,77, 8,29, 8,29, 3,91 Hz, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,68 (ddd, J=11,54, 8,22, 3,33 Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,46 (tt, J=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 8,46 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,65 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 9,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,2, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 942: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(triflometyl)picolinamit



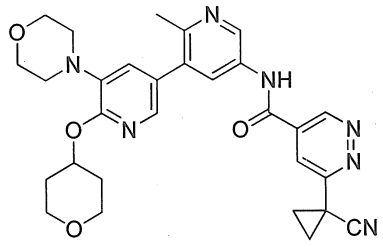
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,87 (dtd, J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,69 (ddd, J=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,47 (dt, J=8,12, 3,96 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,69 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,03 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,44 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 943: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



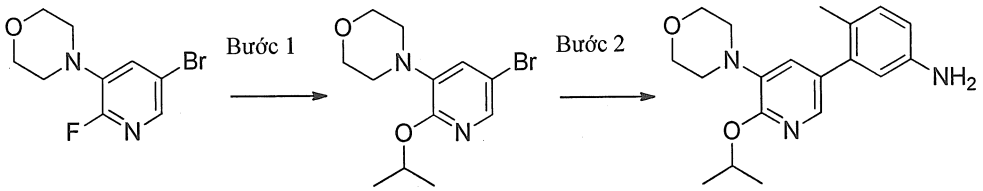
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,76 - 1,93 (m, 8 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,69 (ddd, J=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 3,94 - 4,05 (m, 2 H) 5,47 (dt, J=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,45 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 944: 6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,87 (dtd, J=12,77, 8,29, 8,29, 3,91 Hz, 2 H) 1,99 - 2,11 (m, 4 H) 2,11 - 2,21 (m, 2 H) 2,64 - 2,69 (m, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,69 (ddd, J=11,44, 8,31, 3,33 Hz, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,05 (m, 2 H) 5,46 (dt, J=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=1,96 Hz, 2 H) 9,20 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,59 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Tổng hợp 3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylanilin

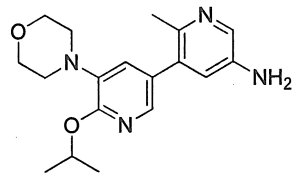


Bước 1: Natri hyđrua (3,0 đương lượng) được bổ sung vào 2-propanol (0,4M) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và 4-(5-bromo-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat (2x). Các chiết phẩm kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (DCM with 0% đến 10% metanol) để tạo ra 4-(5-bromo-2-isopropoxypyriđin-3-

yl)morpholin ở dạng dầu màu xanh vàng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301/303,1, thời gian lưu = 0,99 phút.

Bước 2: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung cào hỗn hợp đã loại khí gồm 4-(5-bromo-2-isopropoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,2 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,0 đương lượng) trong DME (0,18M) và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (10% đến 70% etyl axetat/heptan) để tạo ra 3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylanilin ở dạng dầu màu vàng với hiệu suất 37%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 328,0, thời gian lưu = 0,65 phút.

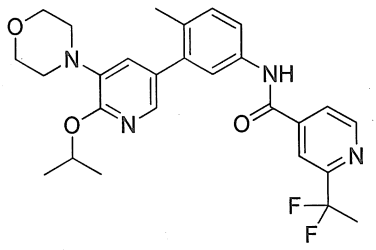
Tổng hợp 6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) và dung dịch natri cacbonat trong nước 2M (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-bromo-2-isopropoxypyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,2 đương lượng) trong DME (0,18M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 125°C trong thời gian 20 phút tiếp theo là vi sóng đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (etyl axetat/5% đến 15% metanol) để tạo ra 6'-isopropoxy-2-

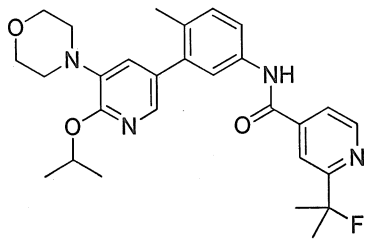
metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin ở dạng dầu màu tía với 54% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 945: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



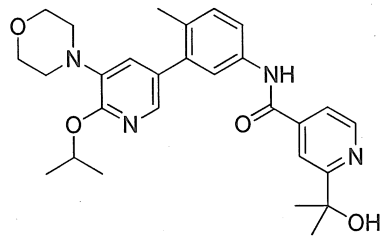
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,83 - 3,95 (m, 4 H) 5,42 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=9,39 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,79 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,1, thời gian lưu = 1,06 phút.

Ví dụ 946: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



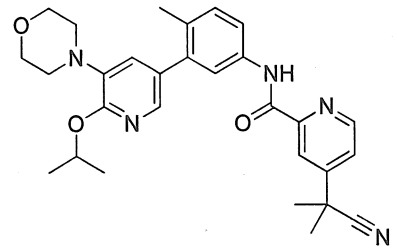
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,69 - 1,81 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 4 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 5,42 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J*=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,69 - 8,75 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,1, thời gian lưu = 1,05 phút.

Ví dụ 947: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



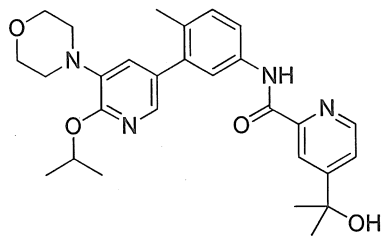
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,70 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 5,41 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,18 (dd, *J*=5,67, 1,76 Hz, 1 H) 8,46 (dd, *J*=1,57, 0,78 Hz, 1 H) 8,77 - 8,81 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,1, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 948: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)picolinamit



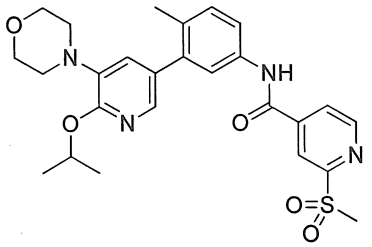
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,81 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,21 (dd, *J*=5,48, 3,91 Hz, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,43 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H) 8,37 (dd, *J*=1,96, 0,78 Hz, 1 H) 8,73 - 8,78 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,1, thời gian lưu = 1,11 phút.

Ví dụ 949: 4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)picolinamit



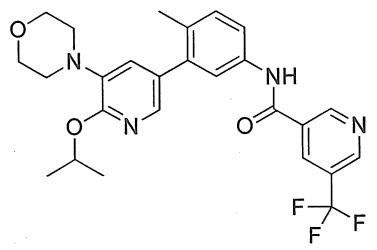
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,58 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,22 (dd, *J*=5,48, 3,91 Hz, 4 H) 3,86 - 3,95 (m, 4 H) 5,43 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,76 (dd, *J*=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,38 (dd, *J*=1,96, 0,78 Hz, 1 H) 8,64 - 8,68 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 491,1, thời gian lưu = 1,00 phút.

Ví dụ 950: N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



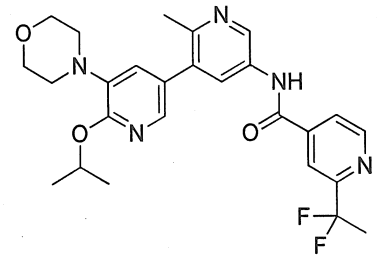
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,43 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,17 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,54 - 8,58 (m, 1 H) 8,95 (dd, *J*=4,69, 0,78 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,1, thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 951: N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit



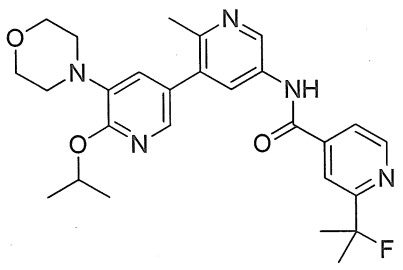
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,19 (dd, *J*=5,48, 3,91 Hz, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,42 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 2 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,64 - 8,70 (m, 1 H) 9,08 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, thời gian lưu = 1,06 phút.

Ví dụ 952: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



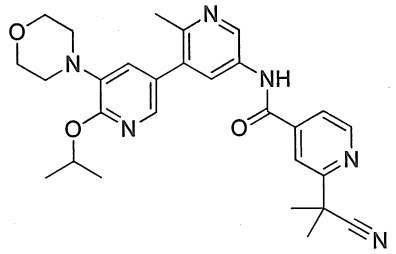
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,06 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 5,47 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 1 H) 8,26 - 8,29 (m, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (dd, *J*=5,09, 0,78 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 953: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



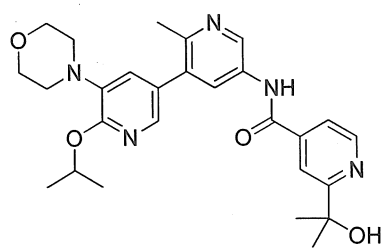
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,66 - 1,83 (m, 6 H) 2,73 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 5,47 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,56 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,14 - 8,18 (m, 1 H) 8,50 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,75 - 8,80 (m, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 954: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



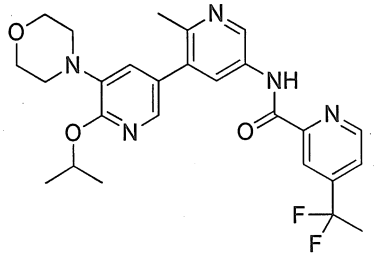
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 1,84 (s, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 5,47 (quin, *J*=6,16 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 8,14 - 8,18 (m, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,84 (dd, *J*=5,09, 0,78 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 955: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



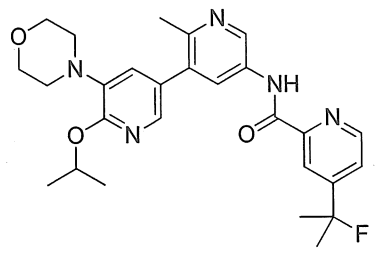
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,64 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,13 - 3,20 (m, 4 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 5,47 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,91 - 7,95 (m, 1 H) 8,34 (dd, *J*=1,76, 0,98 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,77 (dd, *J*=5,28, 0,98 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 956: 4-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



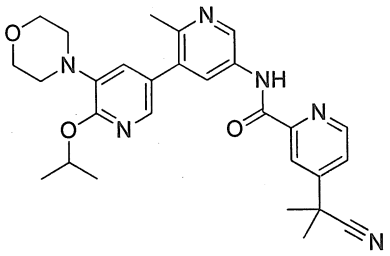
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 2,02 (t, *J*=18,58 Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 5,48 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,38 - 8,41 (m, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,88 - 8,92 (m, 1 H) 9,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498,1, thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 957: 4-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



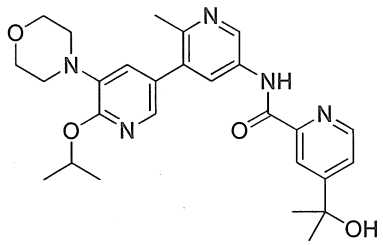
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,67 - 1,81 (m, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 5,48 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,28 - 8,32 (m, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 958: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



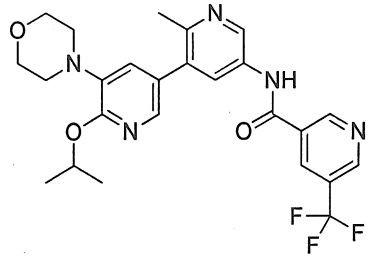
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 1,83 (s, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 5,42 - 5,54 (m, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,44 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1 H) 8,70 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,79 - 8,84 (m, 1 H) 9,47 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 959: 4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



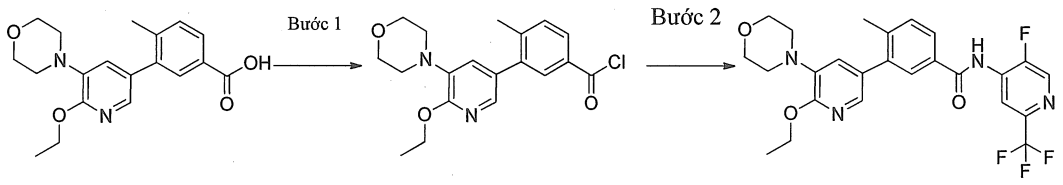
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,59 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,15 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 5,48 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,41 (dd, *J*=1,96, 0,78 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,70 (dd, *J*=5,09, 0,78 Hz, 1 H) 9,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 960: N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 5,47 (quin, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,73 - 8,77 (m, 1 H) 9,14 - 9,18 (m, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,43 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

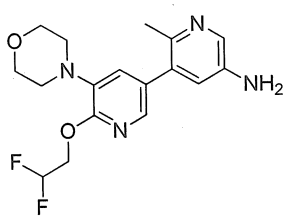
Ví dụ 961: 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(5-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-4-metylbenzamit



Bước 1: 1-clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylbenzoic (1,0 đương lượng) trong DCM (0,06M) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Khi cô trong chân không, cặn thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

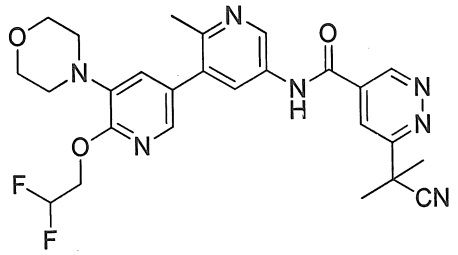
Bước 2: 5-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2-metyltetrahyđrofurn (0,17 M) và NaHMDS (2,0 đương lượng) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thô từ phản ứng nêu trên được bổ sung vào hỗn hợp này và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung nước, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và lớp hữu cơ được cô đến khô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel tiếp theo là phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra 3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(5-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-4-metylbenzamit trong 10% hiệu suất, 1H NMR (500MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,48 (t, *J*=6,94 Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 4,51 (d, *J*=6,94 Hz, 2 H) 7,32 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,64 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,99 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 505,0, thời gian lưu = 1,07 phút.

Tổng hợp 6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,1 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 4-(5-bromo-2-(2,2-đifloetoxy)pyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DME và 2M Na_2CO_3 (theo tỷ lệ 3:1, 0,1M). Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 2 giờ trong bể dầu. Phân tích LCMS chỉ thị phản ứng hoàn thành. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột silicagel (ISCO, rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan, tiếp theo 10% metanol trong etyl axetat). Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin với hiệu suất 79%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 351, thời gian lưu = 0,55 phút.

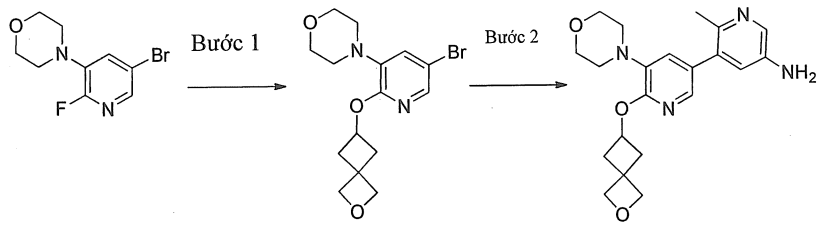
Ví dụ 962: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,92 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,79 - 4,03 (m, 4 H) 4,66 (td, *J*=14,18, 3,72 Hz, 2 H) 6,04 - 6,57 (m, 1 H) 7,34 (d,

J=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,28 - 8,48 (m, 2 H) 9,16 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

Tổng hợp 6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin

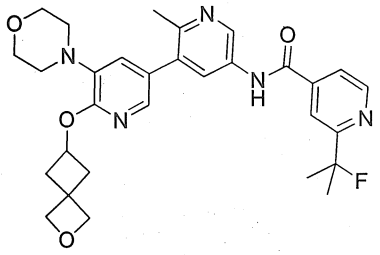


Bước 1: Natri hyđrua (1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol (1,5 đương lượng) trong đioxan (0,13M) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. 4-(5-bromo-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 105°C và khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Được bổ sung thêm 1,5 đương lượng 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol và natri hyđrua và làm tăng nhiệt độ trong hơn 3 giờ. Hỗn hợp này được rót một cách cẩn thận vào nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế qua sắc ký cột cực nhanh Grace trên silicagel, rửa giải bằng heptan và 0% đến 50% etyl axetat. Các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 4-(2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-5-brompyriđin-3-yl)morpholin ở dạng dầu màu vàng nhạt với 72% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 355,1/357,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Bước 2: Dung dịch chứa 4-(2-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-5-brompyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,2 đương lượng) trong DME (0,1 M) và natri cacbonat (2M trong nước, 3,0 đương lượng) được sục argon trong thời gian 5 phút. Sản phẩm cộng

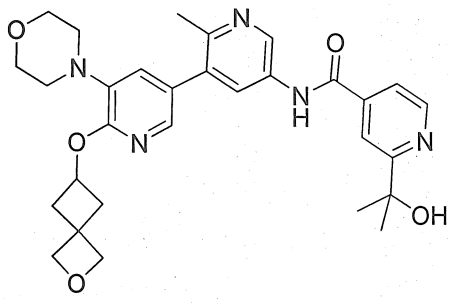
$PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng) sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp này được sục argon tiếp, sau đó được tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được rót lên nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế qua sắc ký cột cực nhanh Grace trên silicagel rửa giải bằng DCM và 0% đến 15% metanol. Các phân đoạn sản phẩm được cô để tạo ra 6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin dưới dạng bọt màu nâu sáng với hiệu suất 86%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 383,1, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 963: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



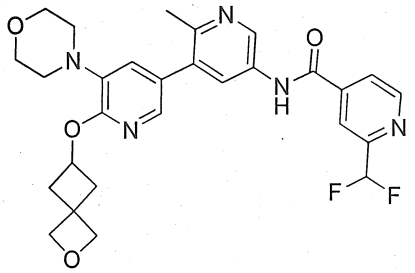
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,74 (d, *J*=1,00 Hz, 6 H) 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,81 - 2,92 (m, 2 H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (t, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 548,3, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 964: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



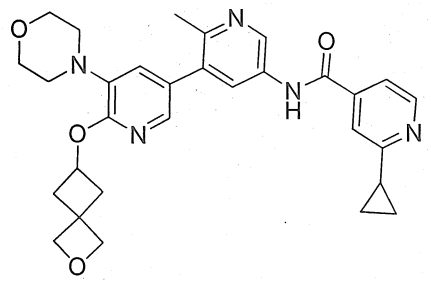
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,59 (s, 6 H) 2,30 - 2,43 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (quin, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 546,3, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 965: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(điflometyl)isonicotinamit



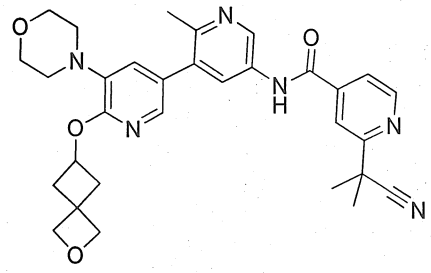
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,28 - 2,41 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,81 - 2,94 (m, 2 H) 3,07 - 3,16 (m, 4 H) 3,75 - 3,92 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H) 6,83 (t, *J*=1,00 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,80 - 8,90 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 538,3, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 966: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-xyclopropylisonicotinamit



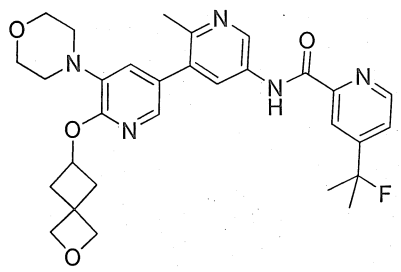
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,02 - 1,14 (m, 4 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 2,33 - 2,41 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,88 (ddd, *J*=10,47, 7,14, 3,13 Hz, 2 H) 3,09 - 3,16 (m, 4 H) 3,81 - 3,90 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,16 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,3, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 967: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit



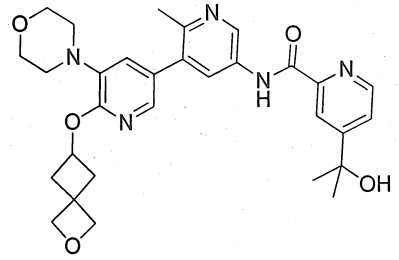
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,32 - 2,41 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (quin, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 555,3, thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 968: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-flopropan-2-yl)picolinamit



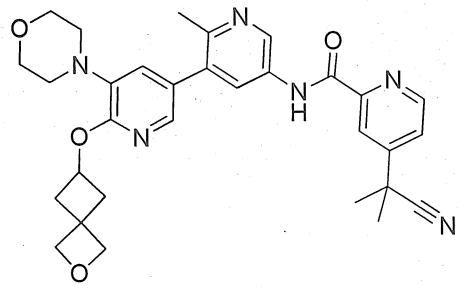
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,72 (d, *J*=1,00 Hz, 6 H) 2,34 - 2,42 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,17 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=4,89, 1,76 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,95 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 548,3, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 969: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-hyđroxypropan-2-yl)picolinamit



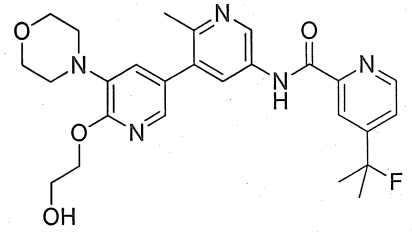
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,57 (s, 6 H) 2,32 - 2,43 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,75 - 2,95 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 4 H) 3,76 - 3,93 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,17 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,72 (dd, *J*=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 546,3, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 970: N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-xyanopropan-2-yl)picolinamit



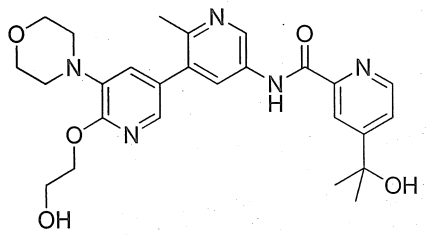
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,34 - 2,42 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,80 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,17 (m, 4 H) 3,75 - 3,92 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,17 (quin, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 555,3, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 971: 4-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



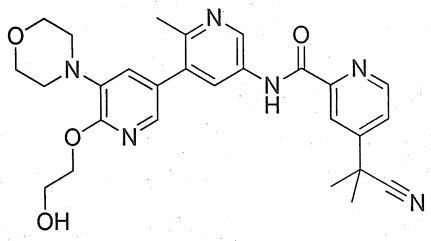
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,68 - 1,78 (m, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 3,98 (m, 2 H) 4,51 - 4,56 (m, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,70 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 8,29 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496,1, thời gian lưu = 0,55 phút.

Ví dụ 972: N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-hyđroxypropan-2-yl)picolinamit



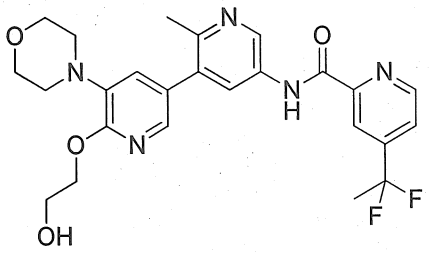
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,58 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 3,98 (m, 2 H) 4,52 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,76 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,40 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,49 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 973: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



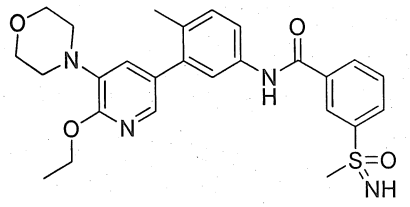
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 3,99 (m, 2 H) 4,49 - 4,58 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,84 (dd, *J*=5,48, 1,96 Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,43 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,48 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 974: 4-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



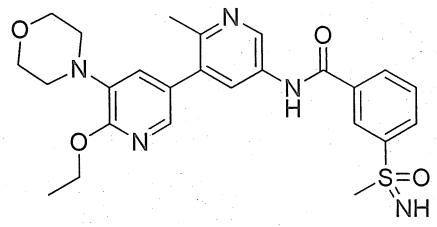
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,01 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,84 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 4,47 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,57 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 975: N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(S-metylsulfonimiđoyl)benzamit



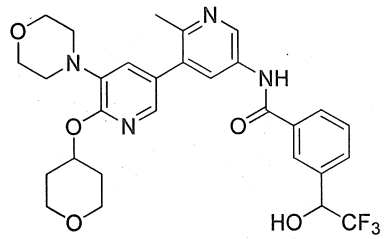
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,14 (br. s., 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,46 (q, *J*=7,15 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,60 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,91 (t, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,30 - 8,35 (m, 1 H) 8,41 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,67 (t, *J*=1,73 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 976: N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(S-metylsulfonimiđoyl)benzamit



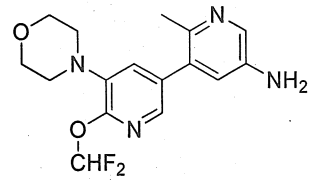
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,46 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,16 (dd, *J*=5,36, 3,78 Hz, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 4,50 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,32 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,91 (t, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,34 (ddd, *J*=7,88, 1,89, 0,95 Hz, 1 H) 8,42 (dt, *J*=7,80, 1,30 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,71 (t, *J*=1,89 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,1, thời gian lưu = 0,55 min

Ví dụ 977: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl)benzamit



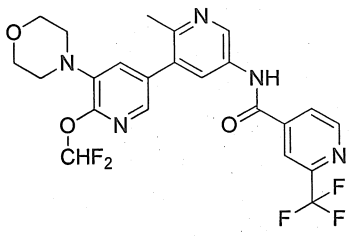
LCMS (*m/z*) (M+H) = 573,1, thời gian lưu = 0,70 phút.

Tổng hợp 6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin



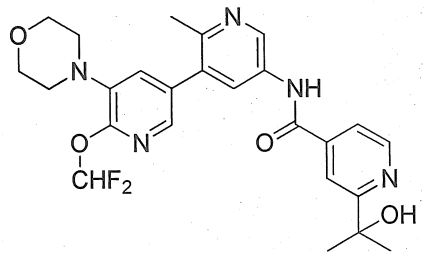
Natri cacbonat (2M, 1,0 đương lượng) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(5-bromo-2-(điflometoxy)pyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,2 đương lượng) trong DME (0,4M) và hỗn hợp này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 15% metanol trong DCM) để tạo ra 6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-amin với hiệu suất 92%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 337,0, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 978: N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



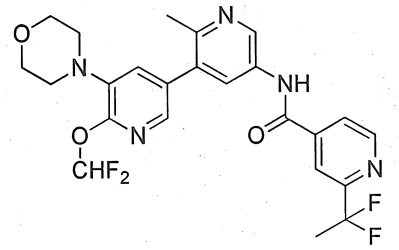
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 3,05 - 3,13 (m, 4 H) 3,74 - 3,75 (m, 3 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 1 H) 8,08 -8,11 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H) 8,99 - 9,05 (m, 1 H) 10,96 - 10,99 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 510,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 979: N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



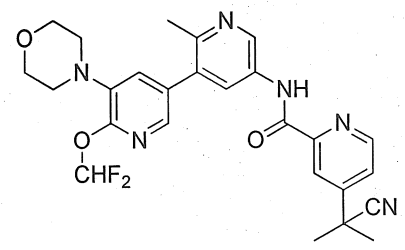
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,48 (s, 6 H) 3,00 - 3,16 (m, 4 H) 3,69 - 3,82 (m, 4 H) 4,17 - 4,27 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 1 H) 7,70 - 7,81 (m,1 H) 7,87 - 7,99 (m, 1 H) 8,12 - 8,26 (m, 2 H) 8,67 - 8,78 (m, 1 H) 8,94 - 9,02 (m, 1 H) 10,87 - 10,97 (m, 1 H).
LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 980: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



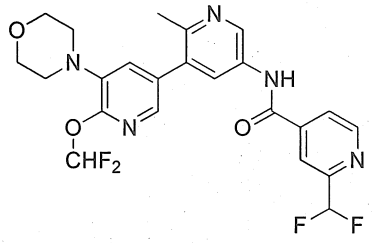
LCMS (*m/z*) (M+H) = 506,1 thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 981: 4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit



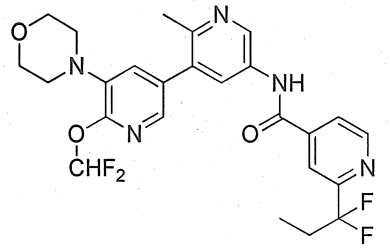
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,75 (s, 6 H) 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,66 - 3,87 (m, 4 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,82 - 7,98 (m,2 H) 8,23 - 8,30 (m, 2 H) 8,75 - 8,83 (m, 1 H) 9,04 - 9,12 (m, 1 H) 11,01 - 11,13 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 509,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 982: N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(điflometyl)isonicotinamit



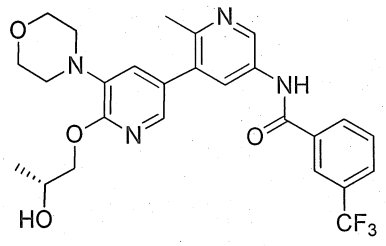
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 0,85 - 1,02 (m, 3 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 3,04 - 3,11 (m, 3 H) 3,67 - 3,81 (m, 4 H) 7,46 - 7,54 (m, 1 H) 7,75 -7,83 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 2 H) 8,86 - 8,99 (m, 2 H) 10,93 - 11,02 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 983: N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloropropyl)isonicotinamit



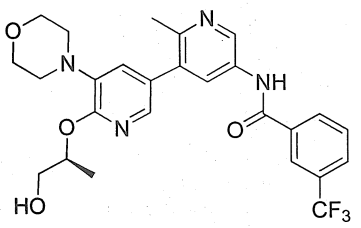
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,70 - 3,72 (m, 4 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H) 7,86 -7,91 (m, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H) 8,88 - 8,97 (m, 2 H) 10,89 - 10,99 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 520,2, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 984: (R)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



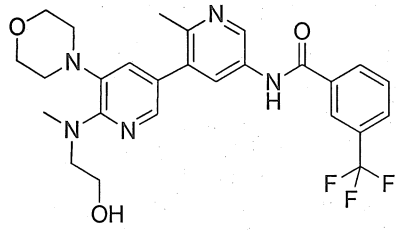
R-1,2-propanđiol (4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa natri hyđrua (4,2 đương lượng) trong DMA và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ phòng. N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 100°C và khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp đã được làm nguội được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo và các phân đoạn tinh khiết were bazơ tự dod và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra (R)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng đối tượng chính với 10% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 985: (S)-N-(6'-((1-hyđroxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Bo tribromua 1M trong DCM (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-N-(6'-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,04 M) ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng một giọt metanol và phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra (S)-N-(6'-((1-hyđroxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit trong 17% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

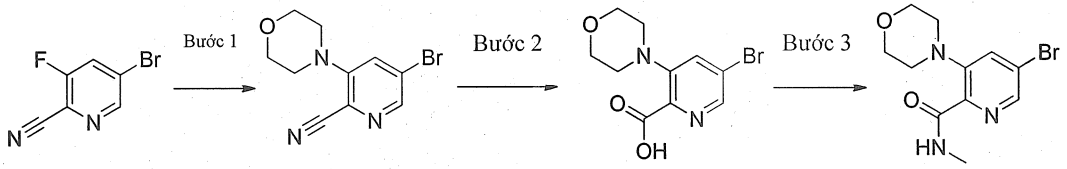
Ví dụ 986: N-(6'-((2-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



2-(metylamino)etanol (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DMF (0,25M) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng DMSO, lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(6'-((2-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-2-metyl-5'-morpholino-

[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 12%. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,63 (s, 3 H) 3,05 - 3,13 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 3,84 - 3,89 (m, 2 H) 3,90 - 3,95 (m, 4 H) 3,96 - 4,03 (m, 2 H) 7,70 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 2 H) 8,28 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,44 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,07 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,1, thời gian lưu = 0,59 phút.

Tổng hợp 5-bromo-N-metyl-3-morpholinopicolinamit



Bước 1: Dung dịch chứa 5-bromo-3-flopicolinonitril (1,0 đương lượng), morpholin (1,1 đương lượng) và DIEA (2,0 đương lượng) trong CAN (0,5M) được tăng nhiệt độ đến 90°C qua đêm. Phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và lọc. Chất kết tủa được làm khô để tạo ra 5-bromo-3-morpholinopicolinonitril ở dạng tinh thể rắn màu vàng với hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 267,9/269,9, thời gian lưu = 0,79 phút.

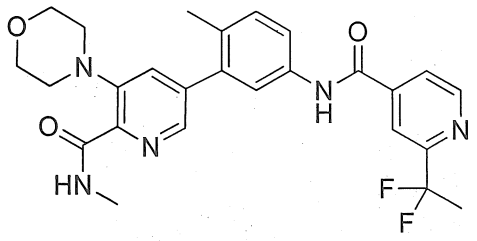
Bước 2: Dung dịch chứa 5-bromo-3-morpholinopicolinonitril (1,0 đương lượng) trong etanol (1,0 M) được xử lý bằng dung dịch nước natri hyđroxit 6M (10,0 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 4 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp này được axit hóa đến độ pH=4 bằng HCl 2M. Axetonitril được bổ sung vào hỗn hợp này và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 5-bromo-3-morpholinopicolinic axit ở dạng chất rắn màu vàng với 50% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286,9/288,9, thời gian lưu = 0,41 phút.

Bước 3: DIEA (2,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-3-morpholinopicolinic axit (1,0 đương lượng), EDC (1,1 đương lượng) và HOAt (1,1 đương lượng) và metylamin hyđroclorua (1,2 đương lượng) trong DMF (0,3M) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng dung dịch natri

bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 5-bromo-N-metyl-3-morpholinopicolinamit với hiệu suất 58% ở dạng cặn không màu. LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,9/301,9, thời gian lưu = 0,47 phút.

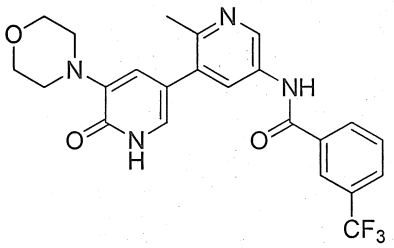
Ghi chú: Một vài ví dụ dưới đây được thực hiện qua phản ứng ngẫu hợp Suzuki bước cuối.

Ví dụ 987: 5-(5-(2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamiđo)-2-metylphenyl)-N-metyl-3-morpholinopicolinamit



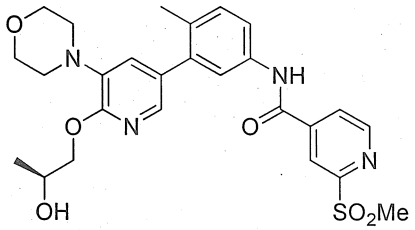
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,91 - 4,01 (m, 4 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 988: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



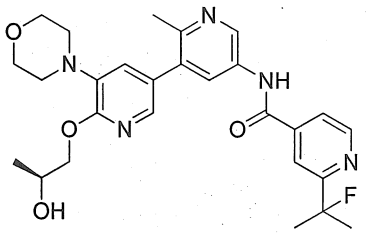
LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,1, thời gian lưu = 0,65 phút.

Ví dụ 989: (S)-N-(3-(6-(2-hyđroxypropoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



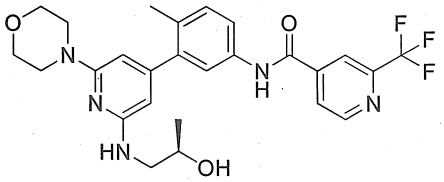
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,10 - 1,21 (m, 3 H) 2,17 - 2,27 (m, 4 H) 3,03 - 3,11 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,26 -7,34 (m, 1 H) 7,57 - 7,77 (m, 4 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 8,47 - 8,53 (m, 1 H) 8,93 - 9,01 (m, 1 H) 10,71 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 527,1, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 990: (S)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



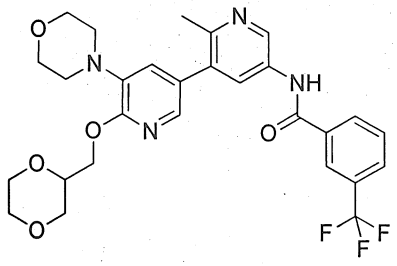
1H NMR (500MHz, DMSO-*d*6) δppm 1,14 - 1,25 (m, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 6 H) 2,45 (s, 3 H) 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,69 - 3,80 (m, 4 H) 3,98 - 4,08 (m, 1 H) 4,11 - 4,17 (m, 1 H) 4,20 - 4,28 (m, 2 H) 4,76 - 4,91 (m, 2 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,00 - 8,12 (m,4 H) 8,74 - 8,79 (m, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H) 10,72 - 10,80 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 510,2, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 991: (R)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



Dung dịch chứa N-(3-(2-clo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit (1,0 đương lượng), (R)-1-aminopropan-2-ol (2,0 đương lượng), Pd-BrettPhos (0,1 đương lượng) và xezi cacbonat (1,5 đương lượng) trong t-BuOH (0,5M) được sục argon và làm tăng nhiệt độ đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng trong nước natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được pha loãng bằng DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra (R)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit với hiệu suất 37%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,1, thời gian lưu = 0,77 phút.

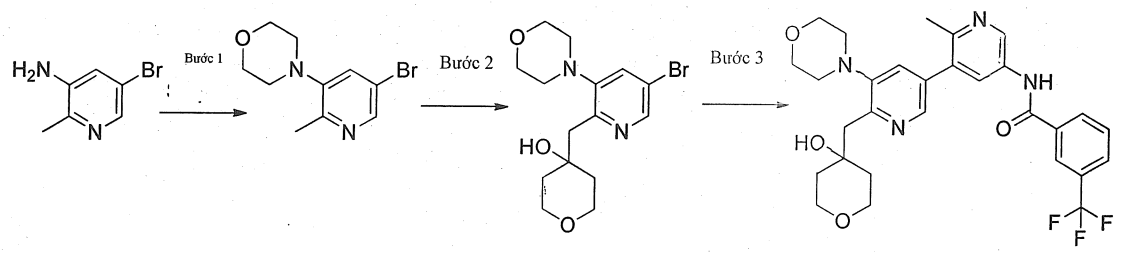
Ví dụ 992: N-(6'-((1,4-đioxan-2-yl)metoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Natri hyđrua (3,1 đương lượng) được bổ sung vào đioxan (0,15M) ở nhiệt độ phòng. (1,4-đioxan-2-yl)metanol (3,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội

được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (0% đến 10% metanol/DCM) để tạo ra N-(6'-((1,4-đioxan-2-yl)metoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 49%. ^{1}HNMR(400MHz,Metanol-*d*4)δ8,80(d,*J*=2,5Hz, 1H),8,21(dt,*J*=1,8, 1,1Hz, 1H),8,15(ddd,*J*=8,0, 1,4, 0,7Hz, 1H),8,06(d,*J*=2,5Hz, 1H),7,82(ddt,*J*=7,8, 1,8, 1,0Hz, 1H),7,71-7,61(m,2H), 7,16(d,*J*=2,1Hz, 1H),4,31(d,*J*=4,9Hz, 2H),3,91(dtd,*J*=9,9, 4,9, 2,6Hz, 1H),3,86-3,59(m, 9H),3,58-3,44(m, 2H),3,15-2,98(m, 4H),2,42(s,3H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 559,2, thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 993: N-(6'-((4-hyđroxytetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

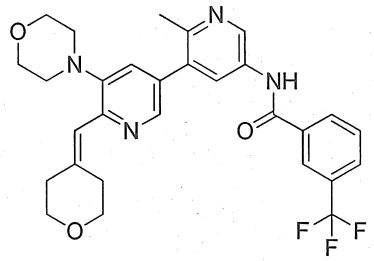


Bước 1: Natri hyđrua (4,0 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch đã được khuấy chứa bis(2-brometyl) ete (2,0 đương lượng) trong DMF ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút tiếp theo là bổ sung 5-bromo-2-metylpyriđin-3-amin (1,0 đương lượng). Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 90°C và khuấy trong thời gian 48 giờ. Khi giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra 4-(5-bromo-2-metylpyriđin-3-yl)morpholin với hiệu suất 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 258,9, thời gian lưu = 0,43 phút.

Bước 2: Dung dịch chứa 4-(5-bromo-2-metylpyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong THF trong khí quyển argon được làm lạnh đến – 78°C và xử lý bằng LDA (2,0 đương lượng). Dung dịch màu đỏ thẫm được khuấy trong thời gian 1 giờ at – 78°C tại thời điểm đó đihyđro-2H-pyran-4(3H)-on (2,2 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ –78°C, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ phòng và được tôi bằng ammnoium clorua (trong nước), chiết bằng etyl axetat (3x), sấy khô, lọc và cô để tạo ra dầu thô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% etyl axetat/heptan) để tạo ra 4-((5-bromo-3-morpholinopyriđin-2-yl)metyl)tetrahyđro-2H-pyran-4-ol với hiệu suất 94%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 357,0/359,0, thời gian lưu = 0,53 phút.

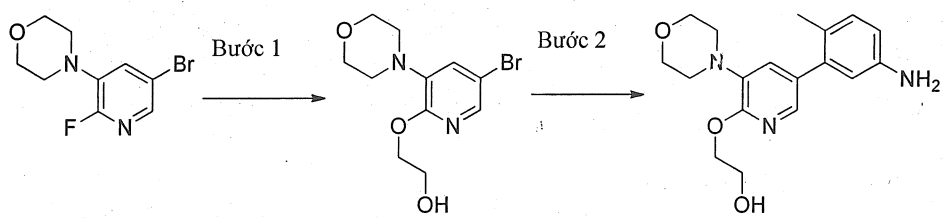
Bước 3: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) và natri cacbonat (3,0 đương lượng, 2M trong nước sln) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,5 đương lượng) và 4-((5-bromo-3-morpholinopyriđin-2-yl)metyl)tetrahyđro-2H-pyran-4-ol (1,0 đương lượng) trong DME (0,1M) và phản ứng được sục nitơ. Hỗn hợp này được đun nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút, sau đó được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng etyl axetat (3x), làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo để tạo ra N-(6'-((4-hyđroxytetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với 24% hiệu suất. ^{1}HNMR(400MHz,Metanol-*d*4)δppm 9,13(d,*J*=2,4Hz, 1H),8,51(dd,*J*=9,7, 2,2Hz, 2H),8,32(dq,*J*=1,8, 0,9Hz, 1H),8,30 đến 8,23(m, 1H),8,12(d,*J*=1,9Hz, 1H),7,95(ddt,*J*=7,8, 1,8, 1,0Hz, 1H),7,78 (ddt,*J*=7,9, 7,2, 0,8Hz, 1H),3,93-3,86(m, 4H),3,86-3,71(m, 4H),3,26(s,2H),3,11-3,04(m, 4H),2,63(s,3H),1,81(ddd,*J*=14,4, 10,1, 4,8Hz, 2H),1,56(d,*J*=13,8Hz,2H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 994: N-(6'-((đihyđro-2H-pyran-4(3H)-yliđen)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



DAST (1,3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-((4-hyđroxytetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,1 M) ở nhiệt độ -78°C trong khí quyển argon và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Được tôi bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng DCM (3x), lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo và các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(6'-((đihyđro-2H-pyran-4(3H)-yliđen)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 42%. ^{1}HNMR(400MHz,Metanol-*d*4)δ9,12(t,*J*=1,9Hz, 1H),8,48-8,42(m, 2H),8,32(dd,*J*=1,7, 0,9Hz, 1H),8,30 đến 8,23(m, 1H),8,02-7,91(m, 2H),7,82-7,73(m, 1H),5,47(t,*J*=1,5Hz, 1H),4,12(q,*J* =2,4Hz, 2H),3,91-3,84(m, 5H),3,84-3,75(m, 4H),3,09-3,02(m, 4H),2,62(s,3H),2,14(s,2H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 539,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Tổng hợp 2-((5-(5-amino-2-metylphenyl)-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)etanol

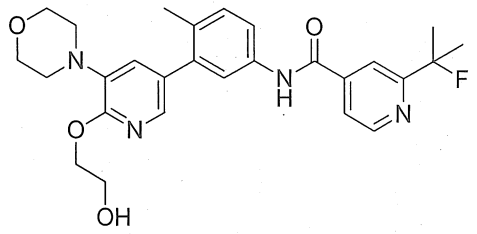


Bước 1: Natri hyđrua (5,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa etylen glycol (5,0 đương lượng) trong đioxan và DMF (theo tỷ lệ 4:1, 0,08M) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, 4-(5-bromo-2-flopyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 90°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rót cẩn thận lên nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% etyl axetat/heptan) để tạo ra 2-((5-bromo-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)etanol ở dạng dầu màu vàng với 54% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 302,9/304,9, thời gian lưu = 0,63 phút.

Bước 2: Dung dịch chứa 2-((5-bromo-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)etanol (1,0 đương lượng), 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,9 đương lượng), $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng), và natri cacbonat (4,0 đương lượng, 2M trong nước sln) được đun nóng qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được phân bố giữa nước và etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, rửa giải bằng 0% đến 10% metanol trong DCM) và các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra 2-((5-(5-amino-2-metylphenyl)-3-morpholinopyriđin-2-yl)oxy)etanol ở dạng bọt màu nâu với 56% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 330,0, thời gian lưu = 0,46 phút.

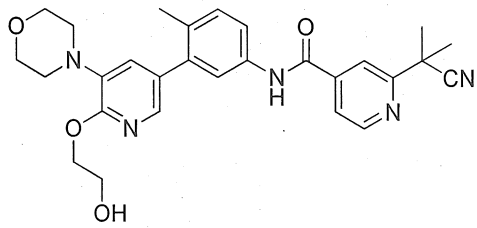
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 919 nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 997: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



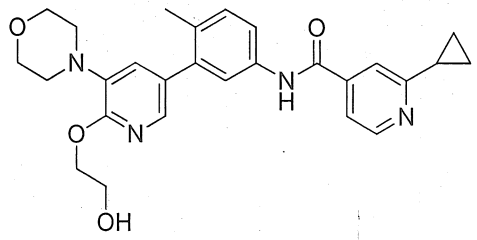
LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,2, thời gian lưu = 0,80 phút.

Ví dụ 998: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



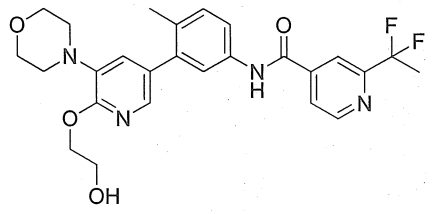
LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 999: 2-xyclopropyl-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



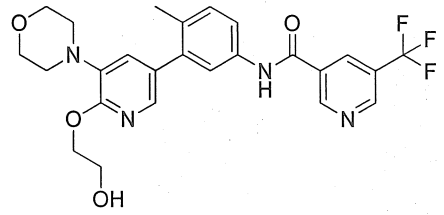
LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 1000: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



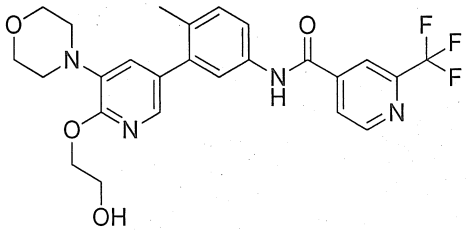
LCMS (*m/z*) (M+H) = 499,2, thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 1001: N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit



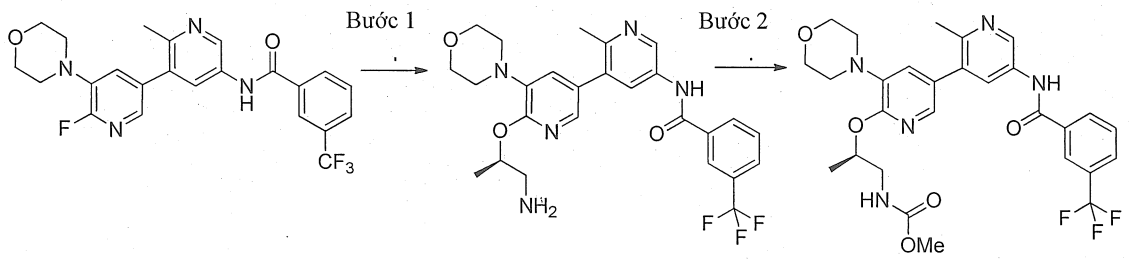
LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,2, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 1002: N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,2, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 1003: (R)-metyl (2-((2'-metyl-5-morpholino-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-6-yl)oxy)propyl)carbamat

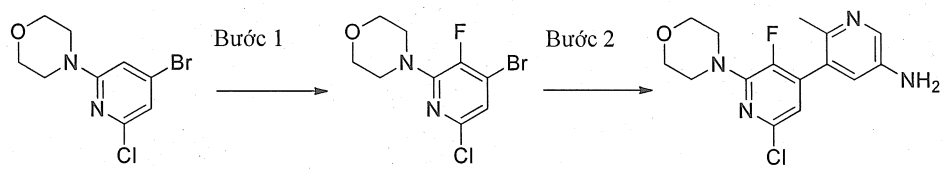


Bước 1: Natri hyđrua (3,1 đương lượng) được bổ sung vào đioxan (0,09M) ở nhiệt độ phòng. (R)-1-aminopropan-2-ol (3,0 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 18 giờ. Khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, phản ứng được tăng nhiệt độ đến 60°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 10% metanol:DCM) và các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra (R)-N-(6'-((1-aminopropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 20%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,1, thời gian lưu = 0,64 phút.

Bước 2: (R)-N-(6'-((1-aminopropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,03M), tiếp theo là metyl clorofomat (1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Được tôi bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng DCM (3x), làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được hòa tan lại trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra (R)-metyl (2-((2'-metyl-5-morpholino-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-6-yl)oxy)propyl)carbamat với hiệu suất 32%. ^{1}HNMR(400MHz,Metanol-*d*4)δ9,36(d,*J*=2,4Hz, 1H),8,46(d,*J*=2,4Hz, 1H),8,34(dt,*J*=1,7, 1,0Hz, 1H),8,32-8,24(m, 1H),8,00 đến 7,92(m, 1H),7,87(d,*J*=2,2Hz, 1H),7,83-7,74(m,

1H),7,31 (d,*J*=2,2Hz, 1H),5,44(td,*J*=6,6, 4,5Hz, 1H),3,86(t,*J*=4,7Hz, 4H),3,62(s,3H),3,53-3,36(m, 2H),3,21-3,07(m, 4H),2,70(s,3H),1,37(d,*J*=6,3Hz,3H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 574,2, thời gian lưu = 0,77 phút.

Tổng hợp 6'-clo-3'-flo-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin

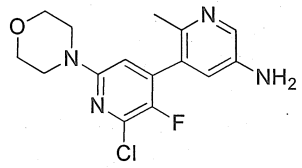


Bước 1: 4-(4-bromo-6-clopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong axetonitril (0,1 M). Flo lựa chọn (1,1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 10% etyl axetat/heptan) để tạo ra 4-(4-bromo-6-clo-3-flopyriđin-2-yl)morpholin với hiệu suất 42% và 4-(4-bromo-6-clo-5-flopyriđin-2-yl)morpholin trong 14% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 294,7, thời gian lưu = 0,95 và 0,99 phút.

Bước 2: $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-bromo-6-clo-3-flopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,7 đương lượng) trong DME (0,04 M) và natri cacbonat (2M, 3,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (10% metanol:etyl axetat:heptan) để tạo ra 6'-clo-3'-flo-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin ở dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất 39%. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 2,32 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 4 H) 3,66 (br. s., 2 H)

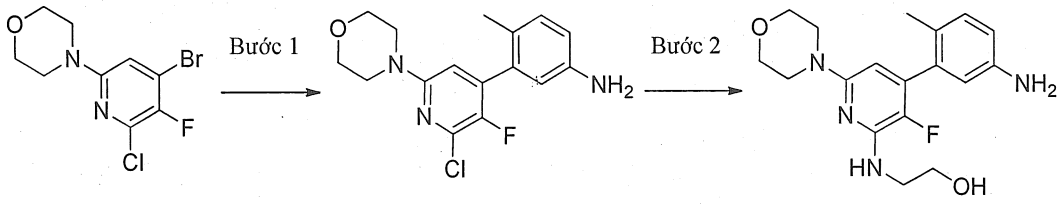
3,80 - 3,85 (m, 4 H) 6,63 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 8,08 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H)

Tổng hợp 2'-clo-3'-flo-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin



$Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-bromo-6-clo-5-flopyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,4 đương lượng) trong DME (0,02M)) và Na_2CO_3 (2 M aq.) (3,0 đương lượng) và làm tăng nhiệt độ (bằng nhiệt) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. LCMS thể hiện tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu bằng sự chuyển hóa hoàn toàn rõ ràng thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng EtOAc (3 X). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Hỗn hợp này được hấp phụ vào xelit và tinh chế theo ISCO sắc ký cột cực nhanh (silicagel, 10% metanol trong EtOAc:heptan). Sản phẩm các phân đoạn được rửa giải khoảng 40% EtOAc và cô để tạo ra 2'-clo-3'-flo-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin với hiệu suất 77% ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322,9, thời gian lưu = 0,62 phút.

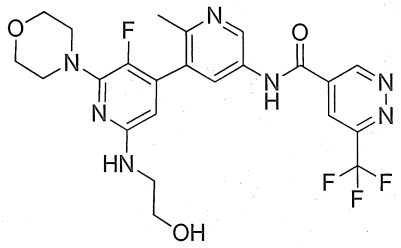
Tổng hợp 2-((4-(5-amino-2-metylphenyl)-3-flo-6-morpholinopyriđin-2-yl)amino)etanol



Bước 1: $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-bromo-6-clo-5-flopyriđin-2-yl)morpholin(1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin(1,2 đương lượng)in DME (0,1 M) và Na_2CO_3 (2M aq.) (3,0 đương lượng) và làm tăng nhiệt độ (bằng nhiệt) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. LCMS thể hiện tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu bằng sự chuyển hóa hoàn toàn rõ ràng thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được rót lên nước đá và chiết bằng EtOAc (3 X). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô.Hỗn hợp này được hấp phụ vào xelit và tinh chế theo ISCO sắc ký cột cực nhanh (silicagel, 10% metanol trong EtOAc:heptan). Các phân đoạn sản phẩm được rửa giải khoảng 40% EtOAc và cô để tạo ra 3-(2-clo-3-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin với hiệu suất 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322, thời gian lưu = 0,62 phút.

Bước 2: 3-(2-clo-3-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng), 2-aminoetanol (50 đương lượng), DIPEA (2,0 đương lượng) trong NMP (0,2) được bổ sung vào bình vi sóng. Bình này được đậy kín bằng đầu gấp nếp. Phản ứng sau đó được làm nóng đến nhiệt độ 250°C trong thời gian 30 phút được làm nóng bằng vi sóng. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khô trên natri sulfat. Được cô để tạo ra sản phẩm thô. Được tinh chế bằng 10% metanol trong etyl axetat để tạo ra 2-((4-(5-amino-2-metylphenyl)-3-flo-6-morpholinopyriđin-2-yl)amino)etanol với hiệu suất 43%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 347,0, thời gian lưu = 0,50 phút.

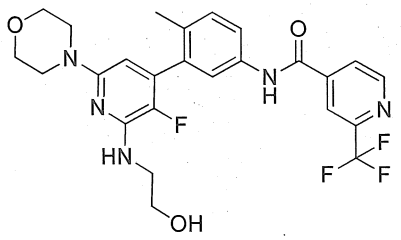
Ví dụ 1004: N-(3'-flo-6'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



6-(triflometyl)pyriđazin-4-axit carboxylic(1,2 đương lượng), 2-((5-amino-5'-flo-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)amino)etanol (1,0 đương lượng) và DIPEA (1,5 đương lượng) được bổ sung vào DCM (0,09M). 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxit (1,3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong ngày cuối tuần ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp theo phương pháp sắc ký trên silicagel tiếp theo là phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo trung tính và các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra N-(3'-flo-6'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit in 8% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 2,48 (s, 3 H) 3,39 - 3,54 (m, 7 H) 3,73 - 3,88 (m, 7 H) 4,61 - 4,71 (m, 1 H) 5,76 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, thời gian lưu = 0,62 phút.

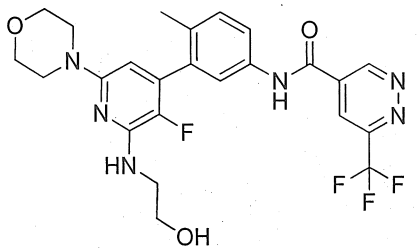
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 1004 nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 1006: N-(3-(3-flo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



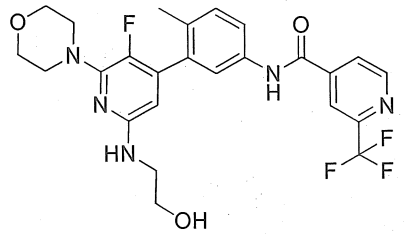
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 4 H) 3,70 (m, 3 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 3,86 - 3,92 (m, 2 H) 5,03 (br. s., 1 H) 5,72 (br. s., 1 H) 7,33 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,52 (br. s., 1 H) 7,61 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=2,84 Hz, 1 H) 8,03 (br. s., 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 520,1, thời gian lưu = 0,86 phút.

Ví dụ 1007: N-(3-(3-flo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



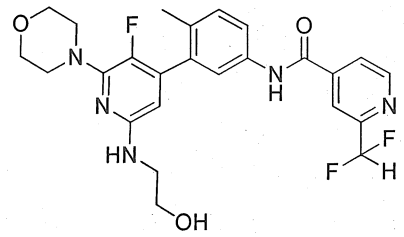
^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 2,23 (br. s., 3 H) 3,35 (br. s., 4 H) 3,66 (br. s., 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 8 H) 5,01 (br. s., 1 H) 5,66 (br. s., 1 H) 7,30 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,62 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,64 (br. s., 1 H) 9,78 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,1, thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 1008: N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



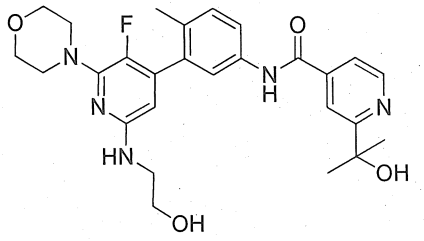
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 2,19 - 2,31 (m, 3 H) 2,97 - 3,29 (m, 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 6 H) 3,76 - 3,92 (m, 6 H) 4,64 (br. s., 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 2 H) 7,51 (br. s., 1 H) 7,58 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=3,47 Hz, 1 H) 8,13 (br. s., 2 H) 8,93 (d, *J*=4,41 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 519,9, thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 1009: 2-(điflometyl)-N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



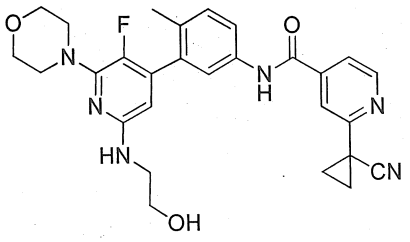
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 2,24 (s, 3 H) 3,18 (br. s., 1 H) 3,38 - 3,53 (m, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 6 H) 4,64 (br. s., 1 H) 5,79 (d, *J*=2,84 Hz, 1 H) 6,55 - 6,89 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=4,41 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 1010: N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



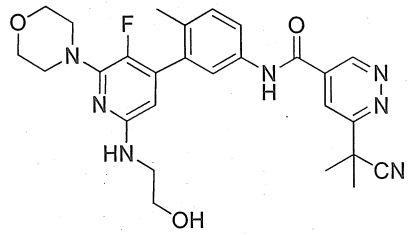
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 1,61 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 3,13 - 3,31 (m, 1 H) 3,39 - 3,56 (m, 6 H) 3,83 (d, *J*=2,84 Hz, 6 H) 4,48 - 4,78 (m, 2 H) 5,78 (br. s., 1 H) 7,29 - 7,31 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 510,2, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 1011: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



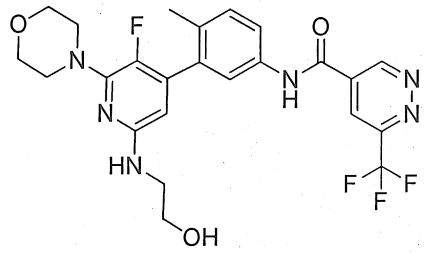
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 1,79 - 1,96 (m, 4 H) 2,25 (d, *J*=2,84 Hz, 3 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,41 - 3,56 (m, 6 H) 3,80 - 3,92 (m, 6 H) 4,62 (br. s., 1 H) 5,84 (d, *J*=3,15 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=3,15 Hz, 1 H) 7,54 (br. s., 1 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 7,94 (br. s., 1 H) 8,04 (br. s., 1 H) 8,60 - 8,71 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 1012: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



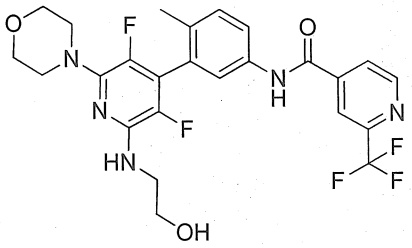
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 1,96 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,99 - 3,07 (m, 1 H) 3,46 - 3,52 (m, 6 H) 3,82 - 3,87 (m, 6 H) 4,58 - 4,68 (m, 1 H) 5,77 - 5,85 (m, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H) 9,62 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 520,1, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 1013: N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



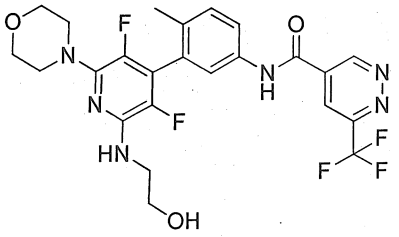
^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 2,23 (s, 3 H) 3,43 - 3,50 (m, 7 H) 3,76 - 3,88 (m, 7 H) 5,76 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,60 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,1, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 1014: N-(3-(3,5-điflo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



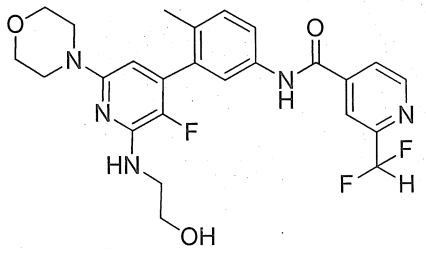
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 2,20 - 2,32 (m, 3 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 4 H) 3,60 - 3,73 (m, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 6 H) 4,84 (br. s., 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 7,63 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=3,47 Hz, 1 H) 8,04 (br. s., 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,94 (d, *J*=4,41 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 538,1, thời gian lưu = 0,94 phút.

Ví dụ 1015: N-(3-(3,5-điflo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



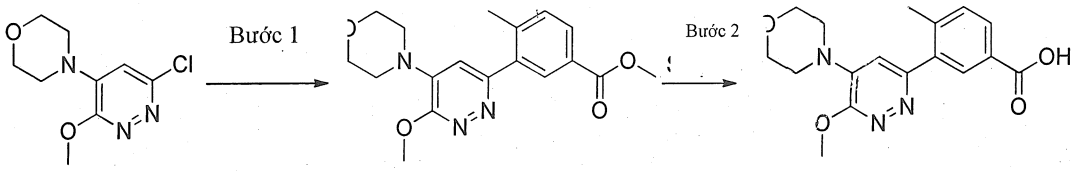
^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 2,17 - 2,30 (m, 3 H) 3,19 (br. s., 1 H) 3,37 (d, *J*=3,78 Hz, 4 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 6 H) 4,84 (br. s., 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 8,23 - 8,34 (m, 1 H) 8,55 - 8,66 (m, 1 H) 9,75 - 9,84 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 539,1, thời gian lưu = 0,90 phút.

Ví dụ 1016: 2-(điflometyl)-N-(3-(3-flo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (500MHz, cloroform-*d*) δppm 2,26 (s, 3 H) 3,35 - 3,44 (m, 4 H) 3,70 (br. s., 2 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 3,87 - 3,93 (m, 2 H) 4,96 - 5,11 (m, 1 H) 5,73 (br. s., 1 H) 6,60 - 6,89 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 1 H) 7,54 (br. s., 1 H) 7,62 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H) 7,95 (br. s., 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,87 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

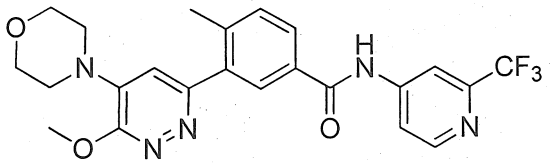
Tổng hợp 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylaxitAxit benzoic



Bước 1: K_3PO_4 (0,5M, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 4-(6-clo-3-metoxypyriđazin-4-yl)morpholin (1,0 đương lượng), metyl 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (2,0 đương lượng) và X-Phos (0,1 đương lượng) trong THF (0,3M). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng qua đêm ở nhiệt độ 40°C sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (2x), các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 80% etyl axetat/heptan) và các phân đoạn tinh khiết được cô để tạo ra metyl 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzoat ở dạng dầu màu vàng với 55% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 344, thời gian lưu = 0,58 phút.

Bước 2: Lithi hyđroxit (2,5 đương lượng, dung dịch nước 1M) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzoat (1,0 đương lượng) trong THF (0,13M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Dung dịch này được trung hòa bằng HCl 1M và các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô để tạo ra axit 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzoic với 70% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 330,0, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 1017: 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metyl-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzamit

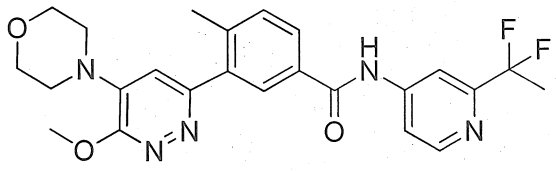


1-clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa axit 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzoic (1,0 đương lượng) trong DCM (0,06M) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch này được bổ sung vào dung dịch khác chứa 2-(triflometyl)pyriđin-4-amin (1,3 đương lượng) và TEA (3,0 đương lượng) trong DCM và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đến khô, hòa tan trong DMSO và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo. Các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metyl-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzamit trong 23% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,45 (s, 3 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 3,97 (br. s., 4 H) 4,18 (s, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,02 (dd, *J*=5,48, 1,96 Hz, 1 H) 8,10 (d,

J=1,57 Hz, 1 H) 8,16 (dd, *J*=7,83, 1,96 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 8,61 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,0, thời gian lưu = 0,71 phút.

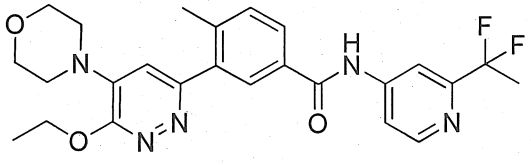
Các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được bộc lộ trong việc điều chế theo Ví dụ 1017nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 1019: N-(2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-yl)-3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,99 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 3,98 (br. s., 4 H) 4,18 (s, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J*=5,87, 1,96 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,14 - 8,17 (m, 1 H) 8,53 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,1, thời gian lưu = 0,66 phút.

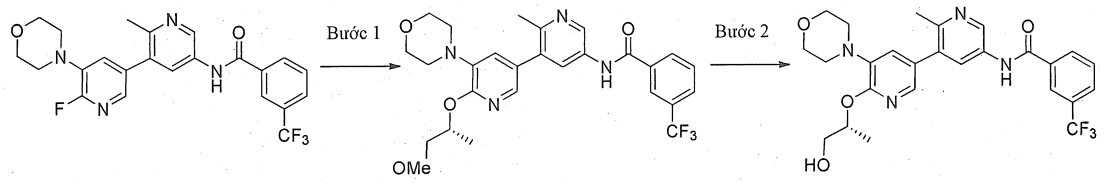
Ví dụ 1020: N-(2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-yl)-3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,51 - 1,57 (m, 3 H) 1,99 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 3,84 - 3,91 (m, 4 H) 3,99 (br. s., 4 H) 4,59 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,94 (dd, *J*=5,87, 1,96 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H)

8,13 - 8,17 (m, 2 H) 8,53 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,3, thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 1021: (R)-N-(6'-((1-hyđroxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

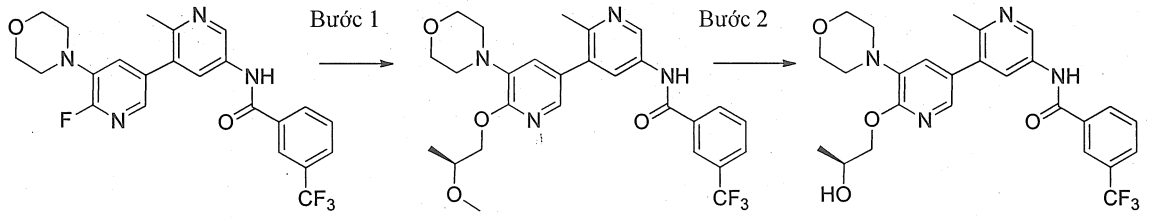


Bước 1: R-1-metoxy-2-propanol (4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa natri hyđrua (4,2 đương lượng) trong DMAC ở nhiệt độ 90°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra (R)-N-(6'-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng sản phẩm mong muốn. LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,2 thời gian lưu = 0,78 phút.

Bước 2: Bo tribromua trong DCM (1M, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-N-(6'-((1-metoxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,06M) ở nhiệt độ 90°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Khi giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng metanol và cô đến khô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo và các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra (R)-N-(6'-((1-

hyđroxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit. LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,3 thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 1022: (S)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

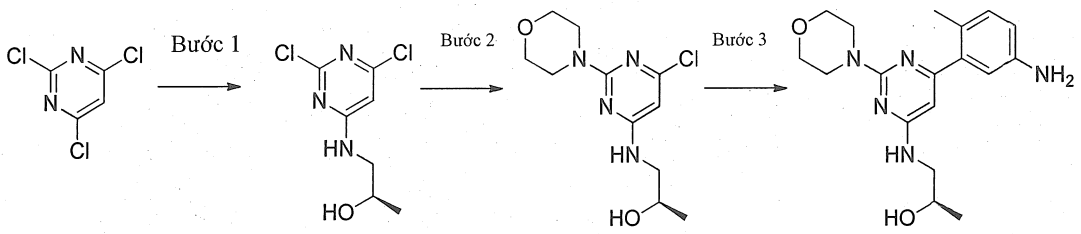


Bước 1: (S)-2-metoxypropan-1-ol (4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa natri hyđrua (4,2 đương lượng) trong đioxan (0,02 M) ở nhiệt độ 100°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút. N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được tôi bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel rửa giải bằng 0% đến 100% etyl axetat trong heptan thành (S)-N-(6'-(2-metoxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit ở dạng sản phẩm mong muốn với 44% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,2 thời gian lưu = 0,77 phút.

Bước 2: Bo tribromua trong DCM (1M, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-N-(6'-(2-metoxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) trong DCM (0,05M) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng metanol và cô đến khô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo và các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra (S)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-

(triflometyl)benzamit với 9% hiệu suất. 1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,07 - 1,18 (m, 3 H) 2,45 - 2,46 (m, 3 H) 2,99 - 3,10 (m, 4 H) 3,63 - 3,71 (m, 5 H) 4,03 - 4,26 (m, 5 H) 7,13 - 7,24 (m, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 2 H) 7,92 - 8,01 (m, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 8,90 - 8,98 (m, 1 H) 10,76 - 10,83 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Tổng hợp (R)-1-((6-(5-amino-2-metylphenyl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)amino)propan-2-ol

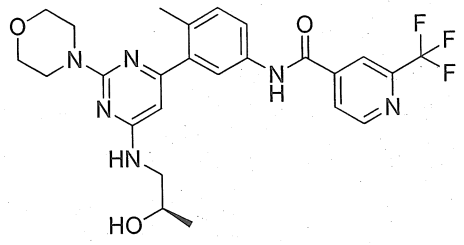


Bước 1: DIEA (1,1 đương lượng) và (R)-1-aminopropan-2-ol (1,1 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,4,6-triclopyrimiđin (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,36M) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ tại thời điểm mà, hai sản phẩm đồng phân được quan sát theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC). Đioxan được làm bay hơi trong chân không và cặn được phân bố giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết tiếp bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 60% etyl axetat trong heptan) để tạo ra (R)-1-((4,6-điclopyrimiđin-2-yl)amino)propan-2-ol và (R)-1-((4,6-điclopyrimiđin-2-yl)amino)propan-2-ol ở dạng chất rắn màu trắng lần lượt với 41% và 42% hiệu suất. ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,05 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 3,08 - 3,27 (m, 2 H) 3,76 (spt, *J*=6,00 Hz, 1 H) 4,71 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 8,05 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) và ^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,07 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 3,05 - 3,30 (m, 2 H) 3,75 (dq, *J*=11,44, 5,71 Hz, 1 H) 4,84 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H).

Bước 2: DIEA (1,5 đương lượng) và morpholin (1,8 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-1-((2,6-điclopyrimiđin-4-yl)amino)propan-2-ol (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,2 M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 5 giờ. Chất kết tủa được lọc và đioxan được làm bay hơi trong chân không. Chất rắn thô được đưa vào DCM và rửa bằng nước. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra (R)-1-((6-clo-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)amino)propan-2-ol với hiệu suất 93%. ^{1}H NMR (400MHz, <cdcl3>) δppm 1,24 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 3,26 (dt, *J*=13,21, 6,50 Hz, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,69 - 3,79 (m, 9 H) 4,01 (br. s., 1 H) 5,04 (br. s., 1 H) 5,75 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 273, 275; thời gian lưu = 0,52 phút.

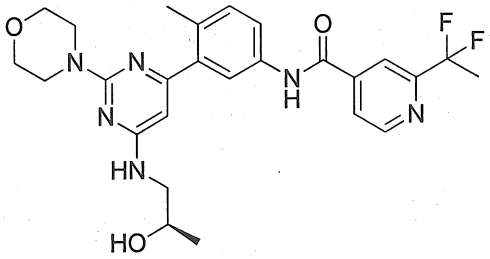
Bước 3: Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa (R)-1-((6-clo-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)amino)propan-2-ol (1,0 đương lượng) và 4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)anilin (1,3 đương lượng) trong DME và natri cacbonat 2M (theo tỷ lệ 3:1, 0,2M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0% đến 10% metanol trong DCM) để tạo ra (R)-1-((6-(5-amino-2-metylphenyl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)amino)propan-2-ol dưới dạng bọt màu nâu sáng với 56% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 344, thời gian lưu = 0,41 phút.

Ví dụ 1023: (R)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



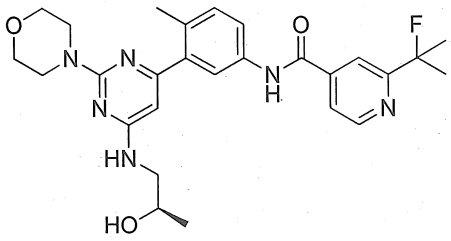
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,24 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 3,81 (s, 8 H) 3,98 - 4,04 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 7,43 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,92 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,3, thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 1024: (R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



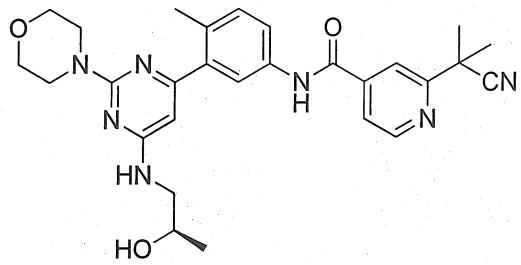
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,24 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 2,04 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 2 H) 3,76 - 3,86 (m, 8 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 1025: (R)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



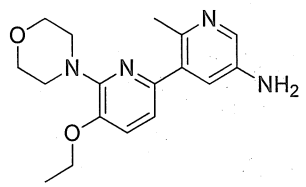
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,24 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 8 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,42 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 509,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 1026: (R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



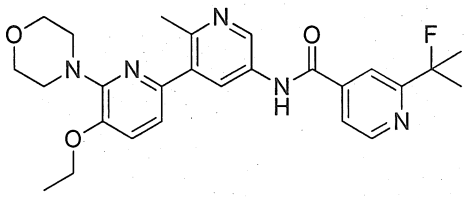
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,24 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 10 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,78 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,4, thời gian lưu = 0,67 phút.

Tổng hợp 5-etoxy-2'-metyl-6-morpholino-[2,3'-bipyriđin]-5'-amin



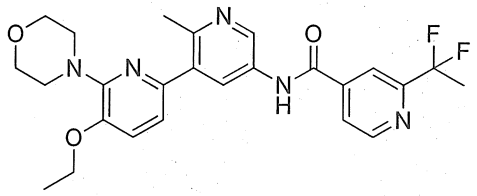
Dung dịch chứa 2,6-điclo-3-etoxypyriđin (1,0 đương lượng) và morpholin (1,0 đương lượng) trong NMP (0,6M) được đun nóng ở nhiệt độ 150°C trong lò vi sóng trong thời gian 30 phút. Tại thời điểm này, LC/MS thể hiện sự chưa hoàn thành của phản ứng, được làm nóng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel và các phân đoạn tinh khiết được sử dụng cho phản ứng tiếp theo. Natri cacbonat (3,0 đương lượng, dung dịch nước 2M), 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(6-bromo-3-etoxypyriđin-2-yl)morpholin (1,0 đương lượng) trong DME (0,4M) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 130°C trong lò vi sóng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được phân bố giữa nước muối và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra 5-etoxy-2'-metyl-6-morpholino-[2,3'-bipyriđin]-5'-amin trong 14% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 315,1, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 1027: N-(5-etoxy-2'-metyl-6-morpholino-[2,3'-bipyriđin]-5'-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



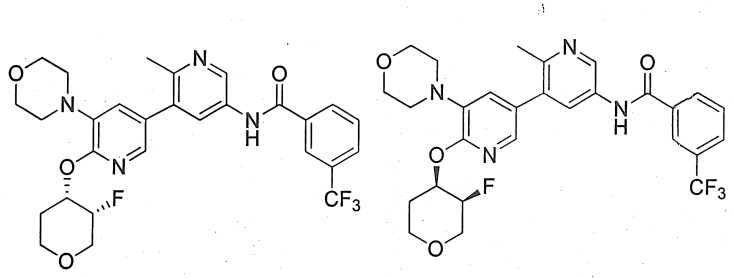
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,37 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 1,64 - 1,80 (m, 4 H) 2,60 (s, 2 H) 3,30 - 3,43 (m, 2 H) 3,54 - 3,78 (m, 5 H) 4,11 (d,*J*=7,04 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,35 (br. s., 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,87 - 8,96 (m, 1 H) 10,88 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 1028: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-etoxy-2'-metyl-6-morpholino-[2,3'-bipyriđin]-5'-yl)isonicotinamit



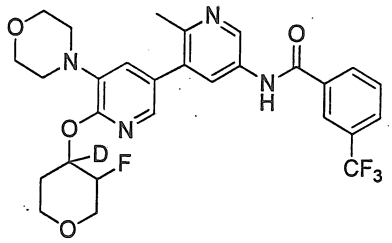
1H NMR (400MHz, <dmso>) δppm 1,37 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H) 2,05 (t, *J*=18,98 Hz, 1 H) 2,62 (s, 1 H) 3,29 - 3,46 (m, 2 H) 3,66 - 3,82 (m, 2 H) 4,03 -4,22 (m, 1 H) 7,16 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,84 - 9,02 (m, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

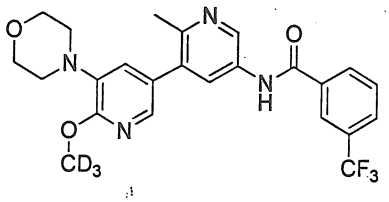
Ví dụ 1029: N-(6'-(((3R,4S)-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit và **Ví dụ 1030:** N-(6'-(((3S,4R)-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



$PdCl_2$(dppf)-DCM (0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng), 4-(5-bromo-2-(((3R,4S)-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)morpholin (1,0 đương lượng) và natri cacbonat (dung dịch nước 2M, 3,0 đương lượng) trong DME (0,15M) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo và các phân đoạn tinh khiết được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra sản phẩm triệt quang. Hai chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (heptan/etanol:85/15, AD-H cột, sắc ký lỏng cao áp:1ml/phút) để tạo ra đỉnh 1 (6,889 phút, 12 phút thực hiện) và đỉnh 2 (9,523 phút, 12 phút thực hiện). LCMS (*m/z*) (M+H) = 561,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 1031: N-(6'-((4-deuterio-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit **và Ví dụ 1032:**N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-(trideuteriometoxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit

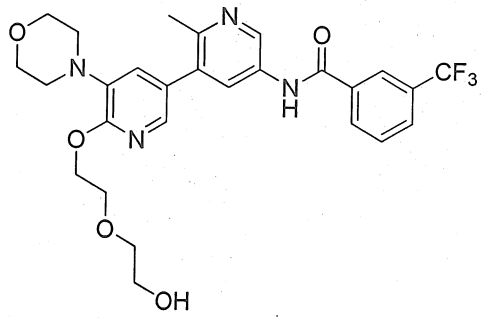




NaBD4 ở nhiệt độ phòng được bổ sung vào dung dịch chứa đihyđro-2H-pyran-4(3H)-on (1,0 đương lượng) trong CD3OD (0,1M). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi không còn sự tạo bọt khí. Dược tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Natri hyđrua (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (0,4 đương lượng) và 4-deuterio-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-ol (1,0 đương lượng, chứa CD3ONa từ phản ứng trước)

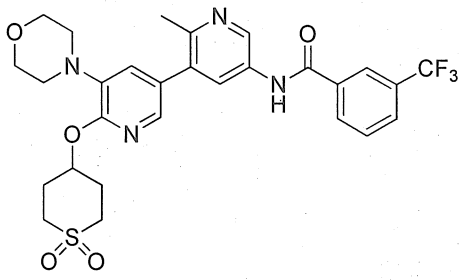
trong THF (0,6M) và hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 90°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được tôi bằng nước và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(6'-((4-deuterio-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamitandN-(2-metyl-5'-morpholino-6'-(trideuteriometoxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit. LCMS (*m/z*) (M+H) = 562,0, thời gian lưu = 0,79 phút và LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,1 thời gian lưu = 0,76 phút lần lượt.

Ví dụ 1033: N-(6'-(2-(2-hyđroxyetoxy)etoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



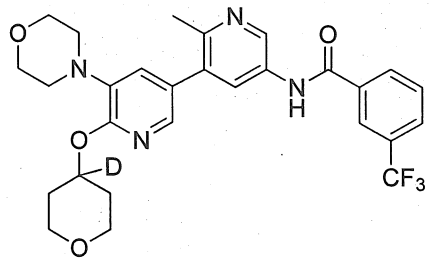
natri hyđrua (4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và 2,2'-oxyđietanol (4,0 đương lượng) trong THF (0,1 M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 90°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được tôi bằng muối amoni clorua, lớp hữu cơ được cô đến khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(6'-(2-(2-hyđroxyetoxy)etoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với 27% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 547,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 1034: N-(6'-((1,1-đioxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Natri hyđrua (4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và 4-hyđroxytetrahyđro-2H-thiopyran 1,1-đioxit (4,0 đương lượng) trong THF (0,1M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 90°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được tôi bằng muối amoni clorua, lớp hữu cơ được cô đến khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(6'-((1,1-đioxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 591,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

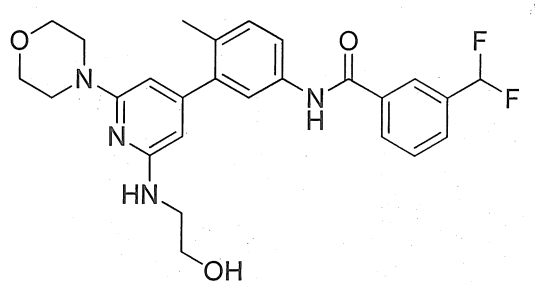
Ví dụ 1035: N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((4-deuteriotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



Natri hyđrua (3,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit (1,0 đương lượng) và 4-deuteriotetrahyđro-2*H*-pyran-4-ol (1,0 đương lượng) trong THF (0,7M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ đến 90°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội

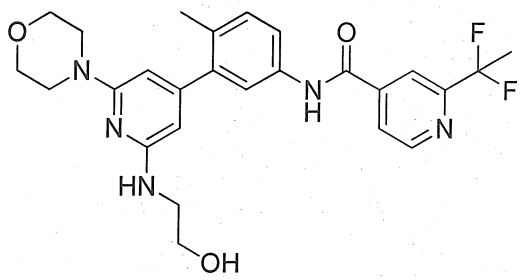
được tôi bằng nước, lớp hữu cơ được cô đến khô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo để tạo ra N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((4-deuteriotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit với hiệu suất 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,1, thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 1036: 3-(điflometyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,54 (q, *J*=5,04 Hz, 6 H) 3,85 (dt, *J*=10,48, 5,00 Hz, 6 H) 6,25 (d, *J*=14,82 Hz, 2 H) 6,90 (t, *J*=56,40 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

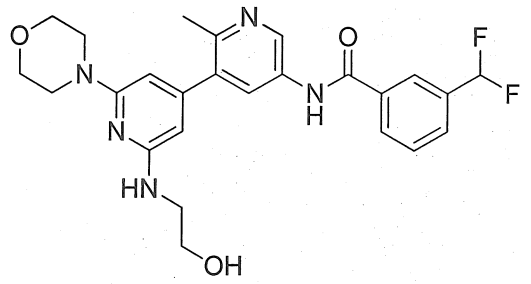
Ví dụ 1037: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,06 (t, *J*=18,76 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,51 - 3,58 (m, 6 H) 3,85 (dt, *J*=9,54, 4,85 Hz, 6 H) 6,26 (d, *J*=14,82 Hz, 2 H) 7,37 (d,

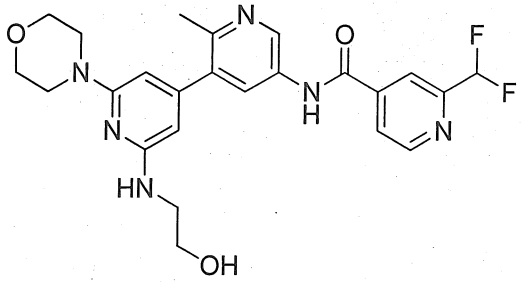
J=8,20 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 498,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1038: 3-(điflometyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,51 - 3,59 (m, 6 H) 3,79 - 3,87 (m, 6 H) 6,17 - 6,24 (m, 1 H) 6,92 (t, *J*=54,90 Hz, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,84 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 484,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

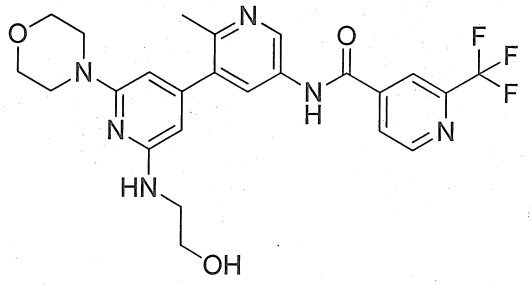
Ví dụ 1039: 2-(điflometyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 6,17 - 6,27 (m, 1 H) 6,87 (t, *J*=54,90 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1

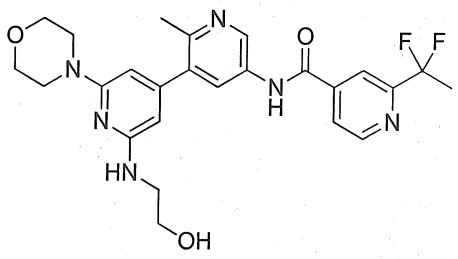
H) 8,37 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 9,00 (br. s., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,1, thời gian lưu = 0,48 phút.

Ví dụ 1040: N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



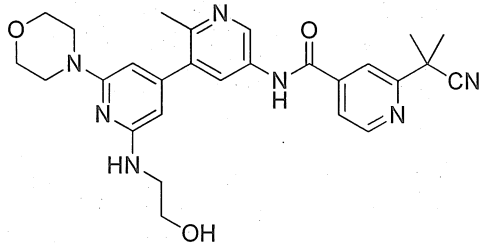
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 6,20 - 6,28 (m, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,15 (s, 2 H) 9,41 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 1041: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



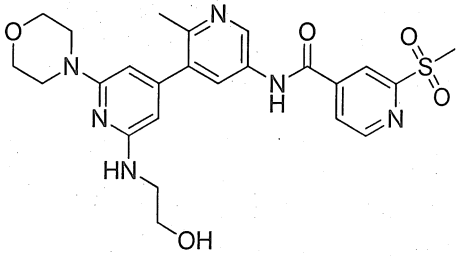
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 2,07 (t, *J*=18,76 Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 6,20 - 6,28 (m, 1 H) 8,03 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J*=1,58 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 1042: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



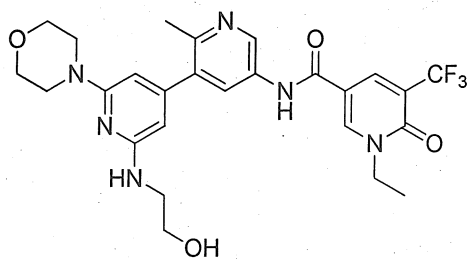
LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 1043: N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



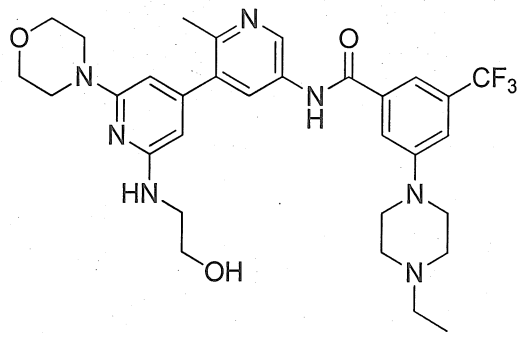
LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,1, thời gian lưu = 0,42 phút.

Ví dụ 1044: 1-etyl-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



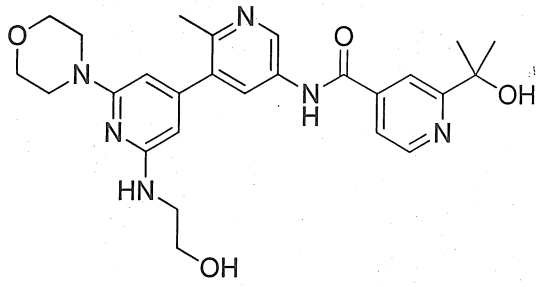
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (t, *J*=7,09 Hz, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,51 - 3,58 (m, 6 H) 3,80 - 3,87 (m, 6 H) 4,19 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 8,35 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 547,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 1045: 3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit



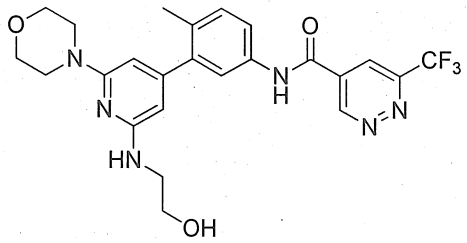
LCMS (*m/z)* (M+H) = 614,2, thời gian lưu = 0,51 min

Ví dụ 1046: N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



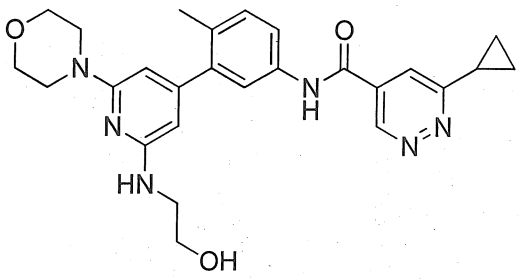
^{1}H NMR (500MHz, <cd3od>) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 2,64 (s, 3 H) 3,52 - 3,60 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 7,97 (dd, *J*=5,36, 1,58 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=0,95 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,78 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H) 9,09 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 493,2, thời gian lưu = 0,39 phút.

Ví dụ 1047: N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



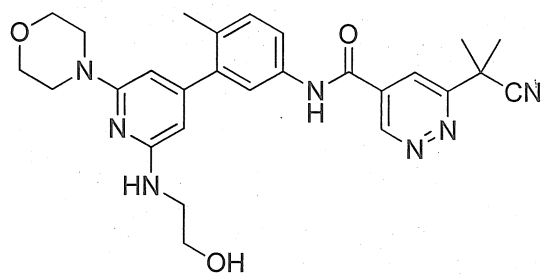
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,49 - 3,58 (m, 6 H) 3,85 (dt, *J*=9,69, 4,77 Hz, 6 H) 6,22 - 6,28 (m, 2 H) 7,39 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,35, 2,05 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 9,89 (d, *J*=1,58 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 503,1, thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 1048: 6-xyclopropyl-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



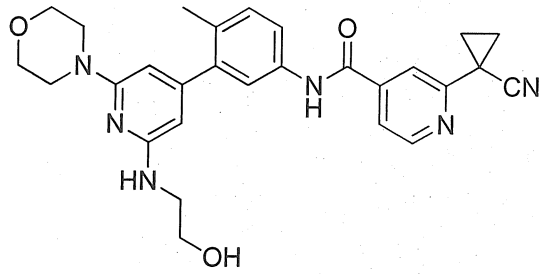
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,37 - 2,44 (m, 1 H) 3,46 - 3,61 (m, 6 H) 3,85 (dt, *J*=9,30, 4,81 Hz. 6 H) 6,24 - 6,29 (m, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 9,40 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 475,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 1049: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



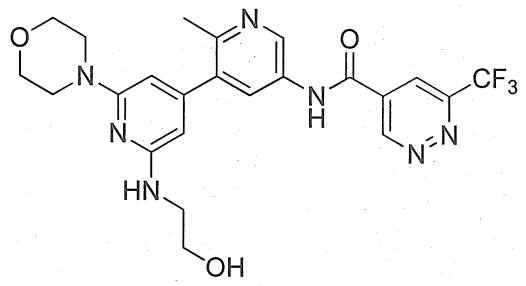
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) d ppm 1,90 - 1,95 (m, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 3,48 - 3,61 (m, 6 H) 3,86 (dt, *J*=9,46, 4,73 Hz, 6 H) 6,23 - 6,31 (m, 1 H) 7,39 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 9,63 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,63 phút.

Ví dụ 1050: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



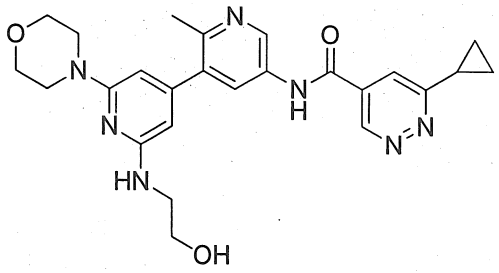
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 3,46 - 3,61 (m, 7 H) 3,85 (dt, *J*=9,54, 4,85 Hz, 7 H) 6,24 - 6,30 (m, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,68 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 499,2, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 1051: N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



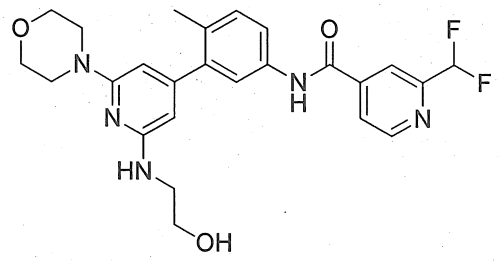
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,84 (dt, *J*=12,45, 4,97 Hz, 6 H) 6,19 - 6,28 (m, 1 H) 8,35 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,64 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 504,2, thời gian lưu = 0,49 phút.

Ví dụ 1052: 6-xyclopropyl-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



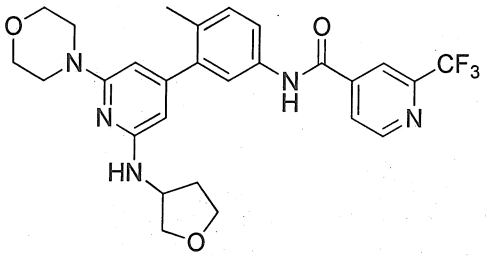
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 4 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,51 - 3,60 (m, 6 H) 3,84 (dt, *J*=12,06, 4,85 Hz, 6 H) 6,21 - 6,28 (m, 1 H) 7,99 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,02 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,43 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 476,1, thời gian lưu = 0,44 phút.

Ví dụ 1053: 2-(điflometyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



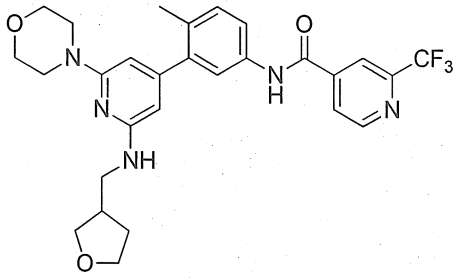
^{1}H NMR (500MHz, METANOL-d)δppm2,30 (s, 5 H) 3,43 - 3,55 (m,10 H) 3,69 - 3,85 (m,10 H) 5,85 - 5,99 (m,1 H) 6,65 - 7,03 (m,1 H) 7,30 (d,J=8,20Hz, 1 H) 7,57 - 7,68 (m,2 H) 8,03 (d, J=4,41Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,85 (d,*J*=5,04Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 484,3 (MH+), thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 1054: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđrofuran-3-yl)amino)pyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



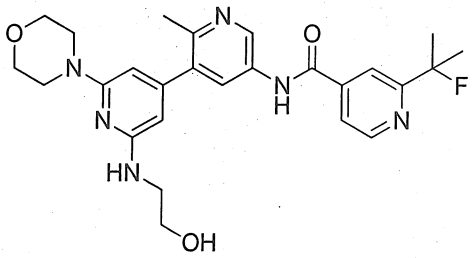
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,88 - 2,02 (m, 1 H) 2,33 (s, 4 H) 2,35 - 2,42 (m, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 4 H) 3,73 - 3,90 (m, 6 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 4,37 (br. s., 1 H) 6,05 - 6,35 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,92 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 528,2 (MH+), thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 1055: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(((tetrahyđrofuran-3-yl)metyl)amino)pyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



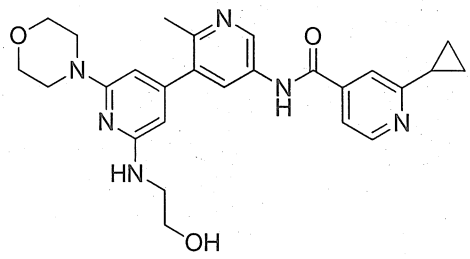
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,53 - 1,70 (m, 1 H) 2,04 (dtd, J=12,77, 7,90, 7,90, 5,48 Hz, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,46 - 2,59 (m, 1 H) 3,25 (d,J=7,43 Hz, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H) 3,52 (dd, J=8,80, 5,28 Hz, 1 H) 3,66 (q, J=7,83 Hz, 1 H) 3,70 - 3,77 (m, 5 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 6,02 - 6,17 (m, 1 H) 7,25 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,02 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 542,2 (MH+), thời gian lưu = 0,79 phút.

Ví dụ 1056: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



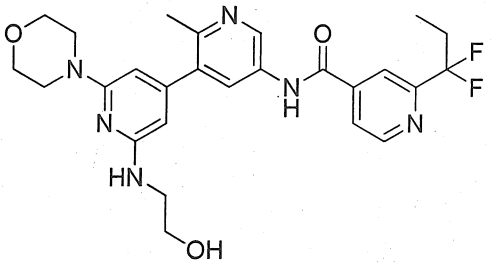
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 4 H) 2,62 (s, 3 H) 3,43 - 3,62 (m, 7 H) 3,82 (dt, J=10,08, 4,94 Hz, 7 H) 6,13 - 6,30 (m, 1 H) 7,81 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,41 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 495,2 (MH+), thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 1057: 2-xyclopropyl-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



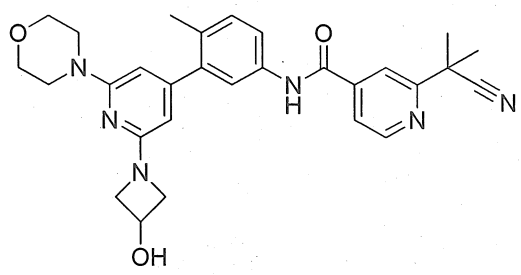
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,06 - 1,34 (m, 4 H) 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 3,42 - 3,60 (m, 6 H) 3,81 (dt, J=9,78, 4,89 Hz, 6 H) 6,14 - 6,29 (m, 1 H) 7,71 - 7,91 (m, 2 H) 8,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,64 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 9,05 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 475,2 (MH+), thời gian lưu = 0,40 phút.

Ví dụ 1058: 2-(1,1-đifluopropyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



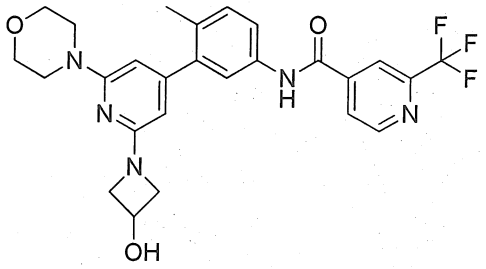
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,01 (t, J=7,63 Hz, 3 H) 2,39 (td, J=16,63, 7,43 Hz, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 3,44 - 3,63 (m, 7 H) 3,82 (dt, J=10,37, 4,99 Hz, 7 H) 6,10 - 6,29 (m, 1 H) 8,00 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,37 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 513,2 (MH+), thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1059: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



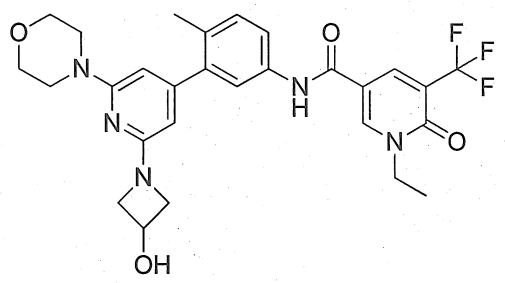
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,81 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,40 - 3,53 (m, 5 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,05 (dd, J=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,42 - 4,51 (m, 2 H) 4,70 - 4,79 (m, 1 H) 5,94 - 6,24 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,81 (d, J=4,70 Hz, 1H) 8,06 (s, 1 H) 8,77 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 513,2 (MH+), thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 1060: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



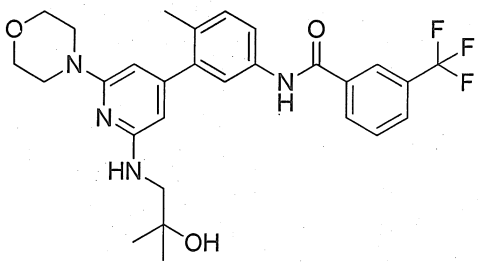
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,38 - 3,54 (m, 4 H) 3,69 - 3,89 (m, 4 H) 3,98 (dd, J=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,31 - 4,49 (m, 2 H) 4,66 - 4,78 (m, 1 H) 5,85 - 6,20 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,11 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1H) 8,91 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 514,1 (MH+), thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 1061: 1-etyl-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



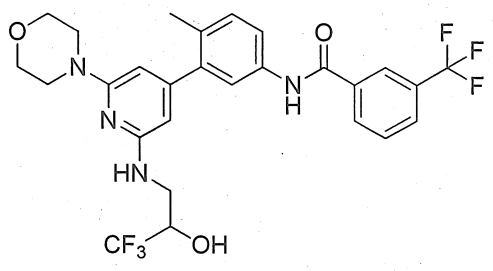
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,42 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,75 - 3,88 (m, 4 H) 3,99 (dd, J=9,00, 4,30 Hz, 2H) 4,16 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 4,34 - 4,49 (m, 2 H) 4,68 - 4,78 (m, 1 H) 5,86 - 6,21 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,70 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 558,2 (MH+), thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1062: N-(3-(2-((2-hyđroxy-2-metylpropyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



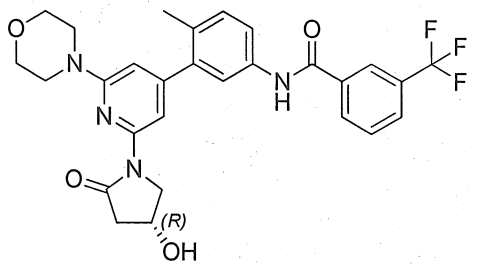
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,33 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,37 (s, 2 H) 3,46 - 3,58 (m, 4 H) 3,76 - 3,89 (m, 4 H) 6,22 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 7,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 529,2 (MH+), thời gian lưu = 0,87 phút.

Ví dụ 1063: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((3,3,3-triflo-2-hyđroxypropyl)amino)pyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



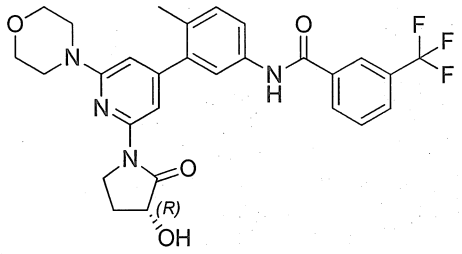
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,31 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 5 H) 3,71 - 3,90 (m, 5 H) 4,28 (td, J=7,14, 3,33 Hz, 1 H) 6,09 - 6,25 (m, 1 H) 7,32 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 - 7,79 (m, 2 H) 7,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 569,1 (MH+), thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 1064: (R)-N-(3-(2-(4-hyđroxy-2-oxopyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



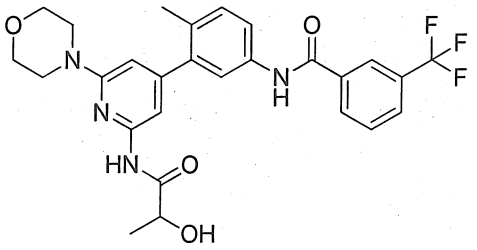
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (d, J=17,22 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J=17,41, 6,06 Hz, 1 H) 3,49 - 3,63 (m, 4 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 4,52 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,31 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,56 (br. s., 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 2 H) 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 541,2 (MH+), thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 1065: (R)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-2-oxopyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



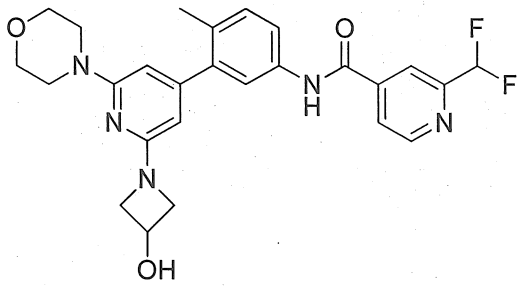
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,86 - 2,06 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 2,46 - 2,61 (m, 1 H) 3,49 - 3,64 (m, 4 H) 3,70 - 3,93 (m, 5 H) 4,21 (t, J=9,39 Hz, 1 H) 4,49 (t, J=8,80 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,31 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 541,2 (MH+), thời gian lưu = 0,94 phút.

Ví dụ 1066: N-(3-(2-(2-hyđroxypropanamiđo)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit



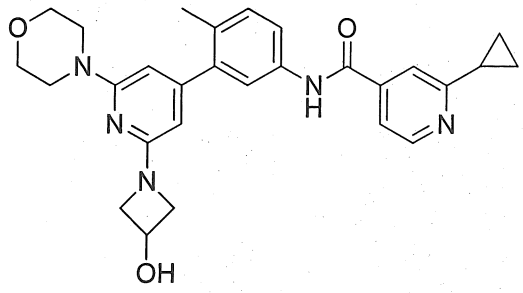
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,44 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,50 - 3,62 (m, 4 H) 3,74 - 3,87 (m, 4 H) 4,30 (q, J=7,04 Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1H). LC/MS (m/z): 529,2 (MH+), thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 1067: 2-(điflometyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm2,26 (s, 3 H) 3,40 - 3,52 (m,4 H) 3,67 - 3,85 (m,6 H) 4,09 - 4,28 (m,2 H) 4,66 (t, *J*=5,48 giờz, 1 H) 5,73 (s, 1H) 6,00 (s, 1 H) 6,59 - 7,02 (m,1 H) 7,28 (d,*J*=8,22Hz, 1 H) 7,51 - 7,67 (m,2 H) 8,00 (d,*J*=4,70Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d,*J*=5,09Hz, 1 H). LC/MS (*m/z*): 496,1 (MH+), thời gian lưu = 0,68 phút.

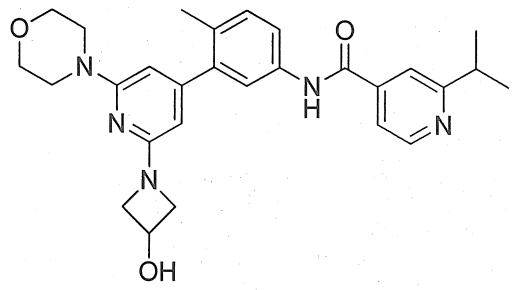
Ví dụ 1068: 2-xyclopropyl-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



1H NMR (400MHz, <cd3od>) vppm 0,98 - 1,15 (m, 4 H) 2,12 - 2,23 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 3,12 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 5 H) 3,67 - 3,85 (m, 6 H) 4,12 - 4,28 (m, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 4,66 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,51 - 7,73 (m, 4 H)

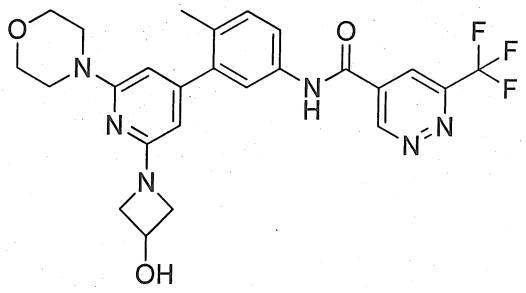
8,52 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 486,1 (MH+), thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1069: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



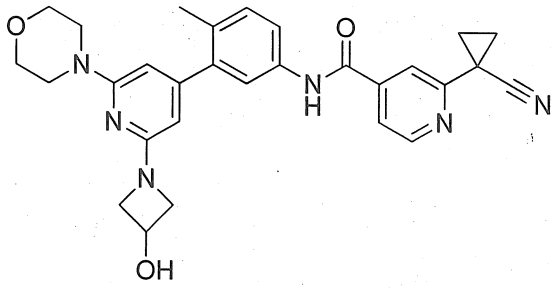
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,40 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 3,39 - 3,51 (m, 4 H) 3,73 - 3,88 (m, 4 H) 3,97 (dd, J=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,41 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 4,63 - 4,78 (m, 1 H) 5,86 - 6,19 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,86 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,02 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 488,2 (MH+), thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1070: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



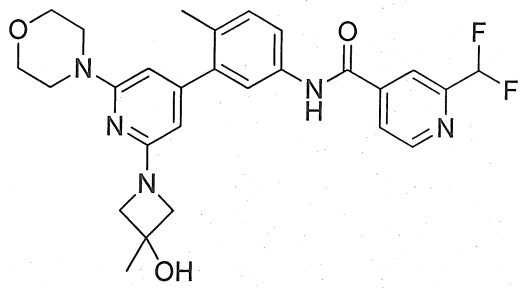
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,29 (s, 3 H) 2,59 - 2,76 (m, 1 H) 3,08 - 3,21 (m, 3 H) 3,42 - 3,51 (m, 6 H) 3,69 - 3,93 (m, 6 H) 4,29 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,06 (s, 1 H) 7,31 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,65 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 8,02 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,87 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 515,1 (MH+), thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 1071: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



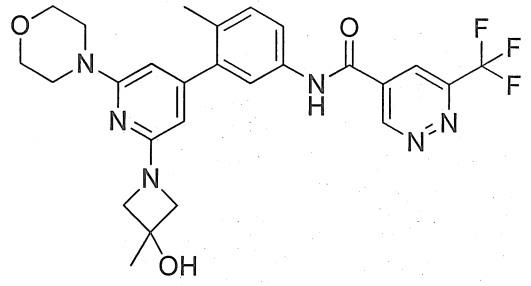
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,82 (d, J=12,52 Hz, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 3,12 (d, J=9,00 Hz, 5 H) 3,43 - 3,53 (m, 8 H) 3,69 - 3,85 (m, 6 H) 4,20 (t, J=7,63 Hz, 2 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,61 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,64 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 511,1 (MH+), thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 1072: 2-(điflometyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



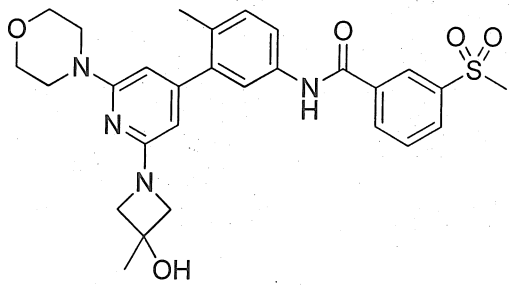
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,54 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 4 H) 3,68 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,96 (m, 4 H) 5,74 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,59 - 7,01 (m, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 510,1 (MH+), thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 1073: N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



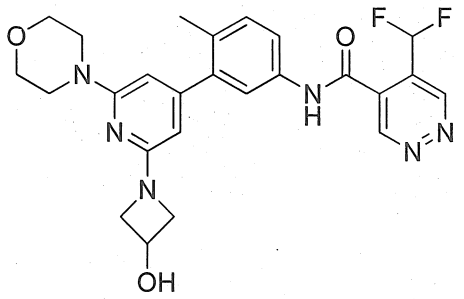
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,54 (s, 3 H) 2,16 (s, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 3,40 - 3,52 (m, 6 H) 3,70 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 4,58 (s, 2 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,56 - 7,73 (m, 1 H) 8,58 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,87 (d, J=1,57 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 529,1 (MH+), thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1074: N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



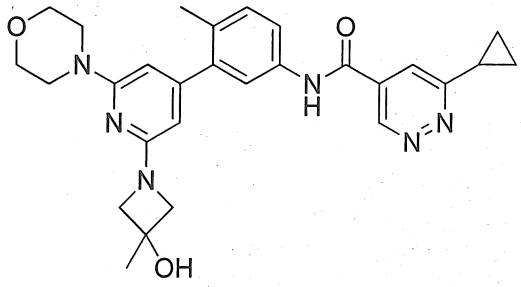
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,54 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,41 - 3,53 (m, 4 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,97 (m, 4 H) 5,75 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 7,79 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 537,1 (MH+), thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 1075: 5-(điflometyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



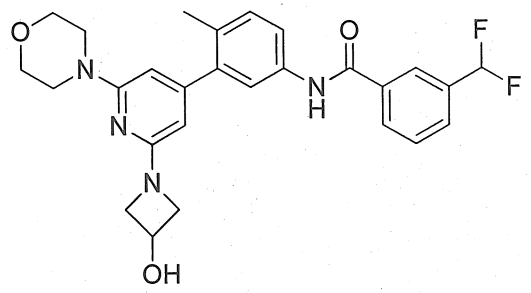
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,26 (s, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 4 H) 3,70 - 3,84 (m, 6 H) 4,15 - 4,26 (m, 2 H) 4,58 (s, 1 H) 4,62 - 4,70 (m, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 5,99 (s, 1 H) 7,19 - 7,65 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,59 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 9,58 (s, 2 H). LC/MS (m/z): 497,1 (MH+), thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 1076: 6-xyclopropyl-N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



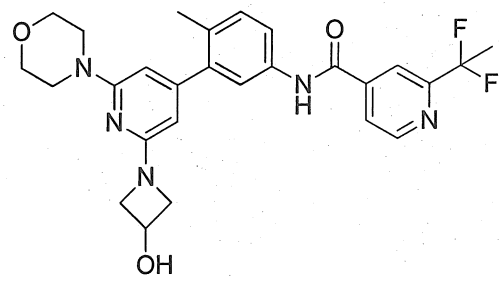
1H NMR (500MHz, cd3od) δppm 1,10 - 1,37 (m, 4 H) 1,56 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33 - 2,42 (m, 1 H) 3,38 - 3,51 (m, 4 H) 3,74 - 3,86 (m, 4 H) 3,96 - 4,13 (m, 4 H) 5,94 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,91 (d, J=1,89 Hz, 1H) 9,37 (d, J=1,58 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 501,3 (MH+), thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 1077: 3-(điflometyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



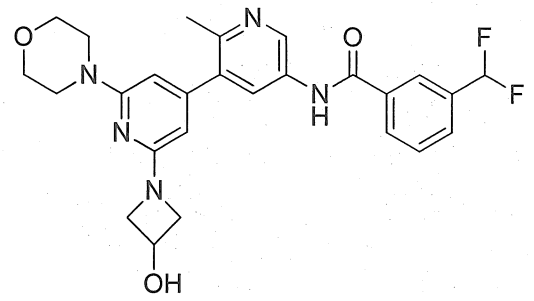
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,03 (dd, *J*=9,59, 4,11 Hz, 2 H) 4,43 - 4,49 (m, 2 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 6,87 (t, *J*=56,00 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,65 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,1, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 1078: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



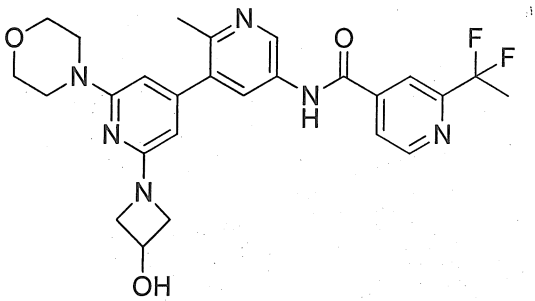
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,03 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 - 3,85 (m, 4 H) 4,03 (dd, *J*=9,59, 4,11 Hz, 2 H) 4,42 - 4,50 (m, 2 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,95 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 510,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1079: 3-(điflometyl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



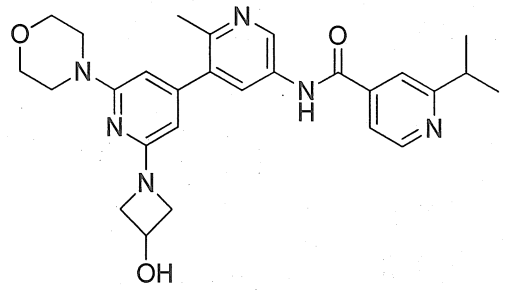
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, *J*=9,19, 4,50 Hz, 2 H) 4,25 - 4,34 (m, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 6,90 (t, *J*=56,00 Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,83 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 496,1, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 1080: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



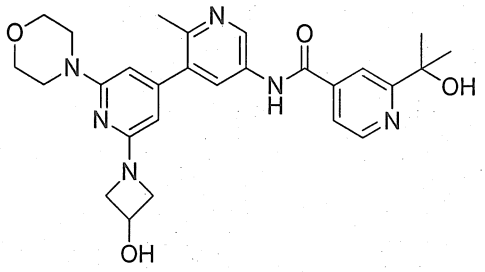
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,75 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, *J*=9,00, 4,30 Hz, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,75 (m, 1 H) 8,02 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 511,1, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1081: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit



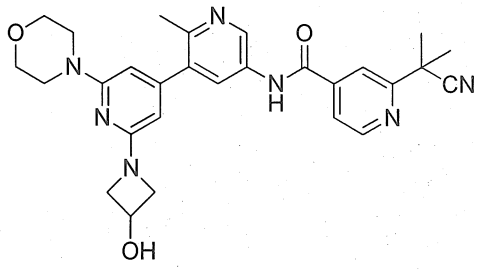
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,04 Hz, 7 H) 2,66 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, *J*=9,00, 4,70 Hz, 2 H) 4,26 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,93 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,1, thời gian lưu = 0,46 phút.

Ví dụ 1082: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



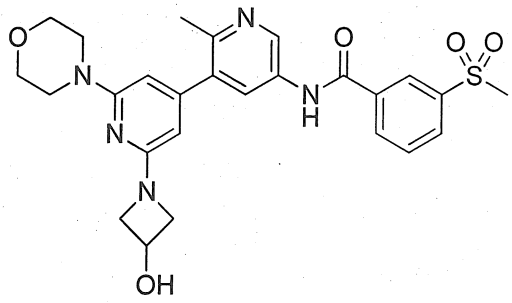
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,63 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, *J*=9,00, 4,70 Hz, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,94 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 505,2, thời gian lưu = 0,43 phút.

Ví dụ 1083: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



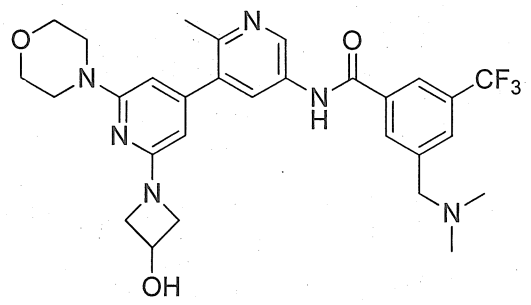
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,68 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,75 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, *J*=9,19, 4,50 Hz, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,75 (m, 1 H) 7,87 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 1084: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



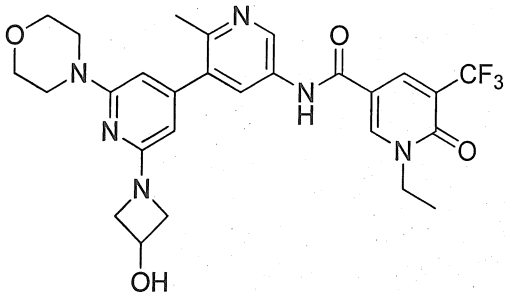
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,83 (dd, *J*=9,00, 4,30 Hz, 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,85 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 9,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 524,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 1085: 3-((đimetylamino)metyl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit



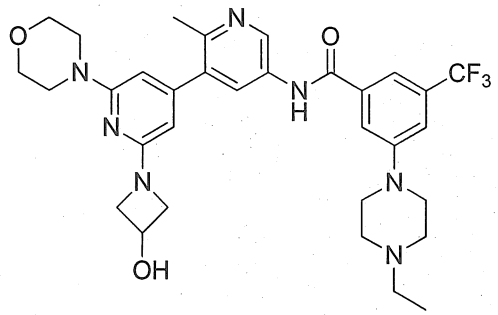
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,93 (s, 6 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,80 (m, 4 H) 3,83 (dd, *J*=9,00, 4,30 Hz, 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 571,2, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 1086: 1-etyl-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



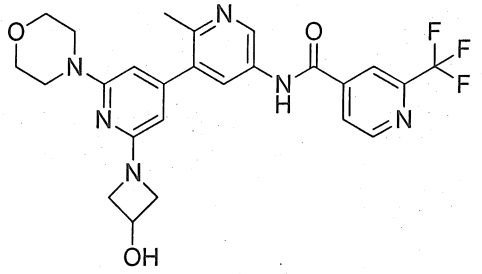
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,75 - 3,80 (m, 4 H) 3,83 (dd, *J*=9,00, 4,70 Hz, 2 H) 4,18 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,25 - 4,31 (m, 2 H) 4,67 - 4,73 (m, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 559,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 1087: 3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit



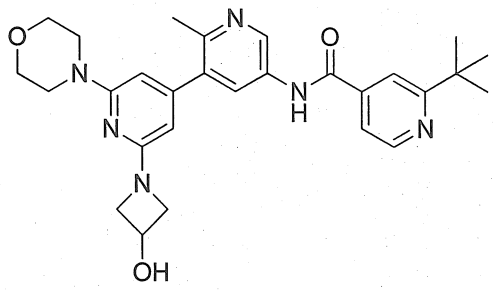
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,41 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 4 H) 3,64 - 3,86 (m, 8 H) 4,09 (br. s., 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,87 (d, *J*=10,56 Hz, 2 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 626,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 1088: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



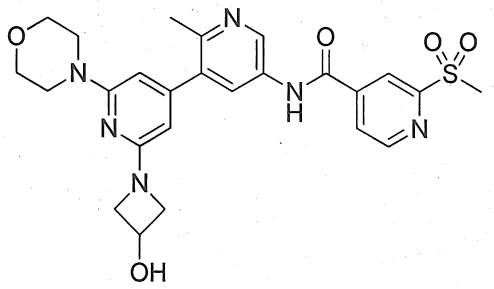
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,85 (dd, *J*=9,19, 4,50 Hz, 2 H) 4,26 - 4,32 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 8,17 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,2, thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1089: 2-(tert-butyl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



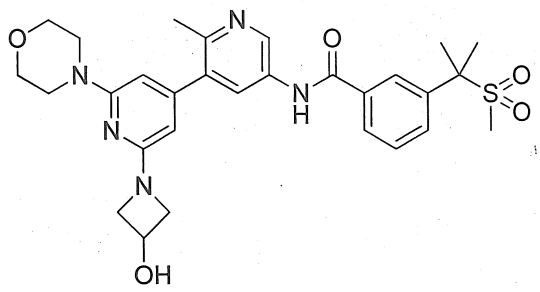
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,66 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,84 (dd, *J*=9,00, 4,70 Hz, 2 H) 4,25 - 4,32 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,81 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 503,3, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 1090: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



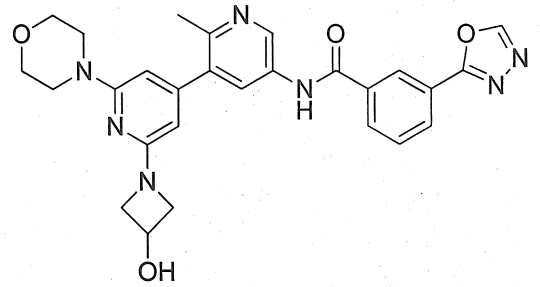
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,84 (dd, *J*=9,00, 4,30 Hz, 2 H) 4,26 - 4,32 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 8,20 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 9,25 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 525,2, thời gian lưu = 0,45 phút.

Ví dụ 1091: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit



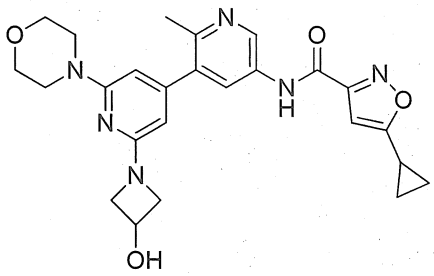
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,92 (s, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,47 - 3,55 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,84 (m, 2 H) 4,23 - 4,30 (m, 2 H) 4,66 - 4,73 (m, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,63 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 566,2, thời gian lưu = 0,52 phút.

Ví dụ 1092: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



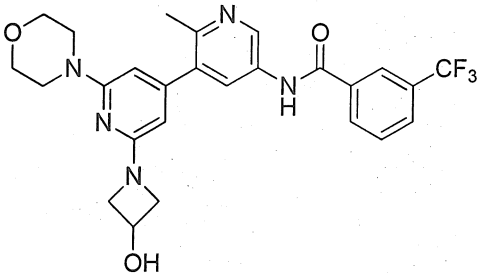
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,49 - 3,54 (m, 4 H) 3,76 - 3,85 (m, 6 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,69 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,50 phút.

Ví dụ 1093: 5-xyclopropyl-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isoxazol-3-carboxamit



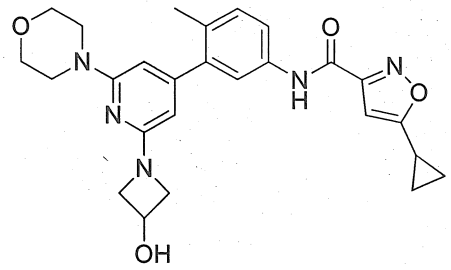
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2 H) 1,14 - 1,21 (m, 2 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,46 - 3,53 (m, 4 H) 3,74 - 3,85 (m, 6 H) 4,24 - 4,30 (m, 2 H) 4,67 - 4,72 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,19 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 477,2 thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1094: N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



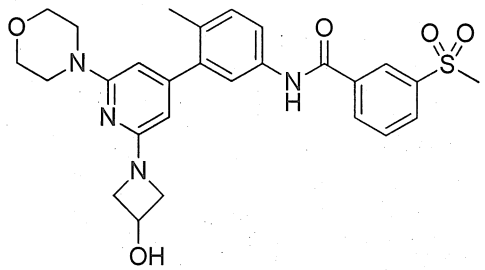
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 4 H) 3,75 - 3,84 (m, 6 H) 4,23 - 4,30 (m, 2 H) 4,66 - 4,72 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 7,78 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,31 - 8,36 (m, 2 H) 9,22 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 514,2, thời gian lưu = 0,64 min

Ví dụ 1095: 5-xyclopropyl-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isoxazol-3-carboxamit



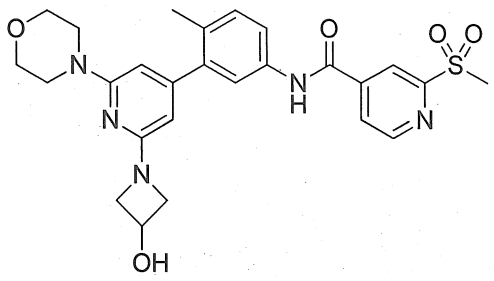
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 0,96 - 1,03 (m, 2 H) 1,12 - 1,19 (m, 2 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 4 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 3,99 (dd, *J*=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,42 (t, *J*=8,02 Hz, 2 H) 4,69 - 4,77 (m, 1 H) 5,96 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 476,2, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 1096: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit



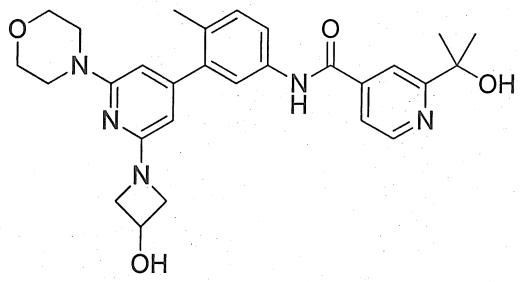
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,03 (dd, *J*=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,41 - 4,50 (m, 2 H) 4,71 - 4,79 (m, 1 H) 5,99 - 6,20 (m, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 523,2, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 1097: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



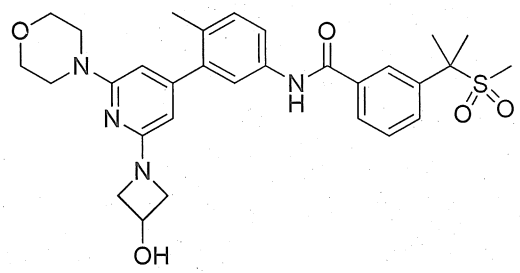
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,01 (dd, *J*=9,39, 3,91 Hz, 2 H) 4,40 - 4,47 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,97 - 6,19 (m, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,15 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS *(m/z)* (M+H) = 524,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 1098: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



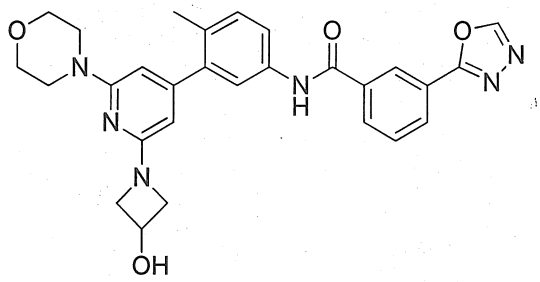
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,64 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,02 (dd, *J*=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,41 - 4,49 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,99 - 6,18 (m, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,94 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H). LCMS *(m/z)* (M+H) = 504,2, thời gian lưu = 0,53 phút.

Ví dụ 1099: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit



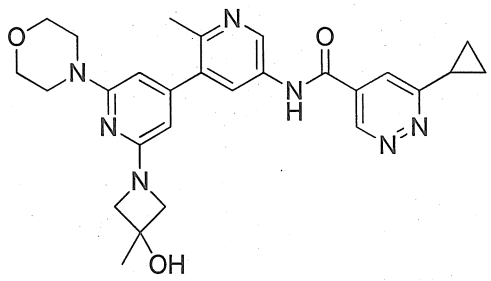
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,91 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 4,03 (dd, *J*=9,59, 4,11 Hz, 2 H) 4,42 - 4,49 (m, 2 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,94 (dd, *J*=13,30, 8,22 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 565,3, thời gian lưu = 0,66 phút.

Ví dụ 1100: N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit



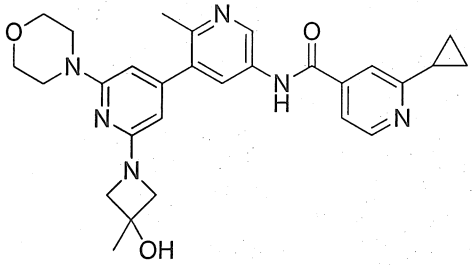
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,01 (dd, *J*=9,19, 4,11 Hz, 2 H) 4,40 - 4,48 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,98 - 6,19 (m, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 8,17 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 513,2, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 1101: 6-xyclopropyl-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit



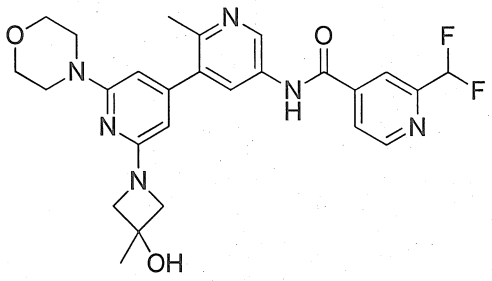
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 4 H) 1,57 (s, 3 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,84 (m, 4 H) 3,91 - 4,01 (m, 4 H) 5,85 - 6,14 (m, 1 H) 8,00 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,26 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,44 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 502,2, thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 1102: 2-xyclopropyl-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



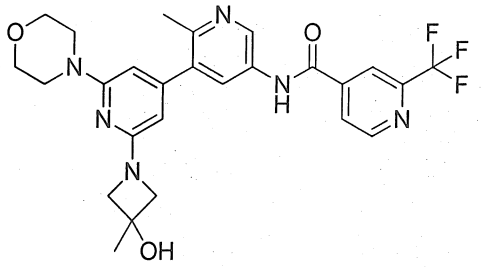
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,13 - 1,26 (m, 4 H) 1,57 (s, 3 H) 2,26 - 2,33 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,77 - 3,83 (m, 4 H) 3,91 - 4,00 (m, 4 H) 5,85 - 6,13 (m, 1 H) 7,79 (dd, *J*=5,36, 1,58 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 501,2, thời gian lưu = 0,46 phút.

Ví dụ 1103: 2-(điflometyl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



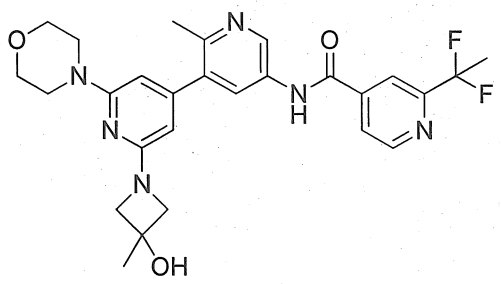
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,47 - 3,55 (m, 4 H) 3,75 - 3,83 (m, 4 H) 3,89 - 3,99 (m, 4 H) 6,85 (t, *J*=55,60 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 511,2, thời gian lưu = 0,54 phút.

Ví dụ 1104: N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



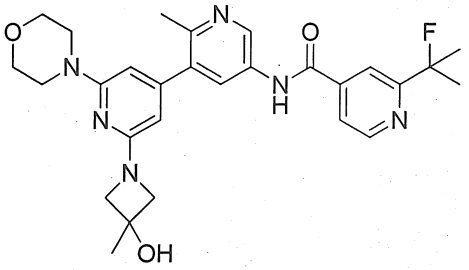
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,91 - 4,00 (m, 4 H) 5,85 - 6,13 (m, 1 H) 8.20 (d, *J*=5,67 Hz, 1 H) 8,36 - 8,39 (m, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,99 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 9,27 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 529,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 1105: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



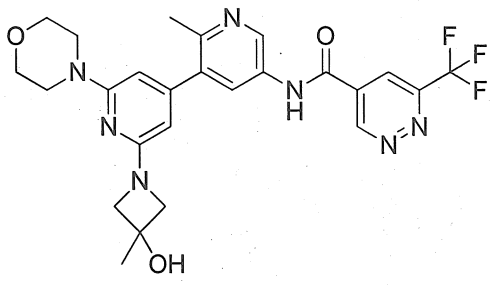
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,02 - 2,12 (m, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,51 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 3,92 - 4,00 (m, 4 H) 5,87 - 6,14 (m, 1 H) 8,04 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 525,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 1106: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



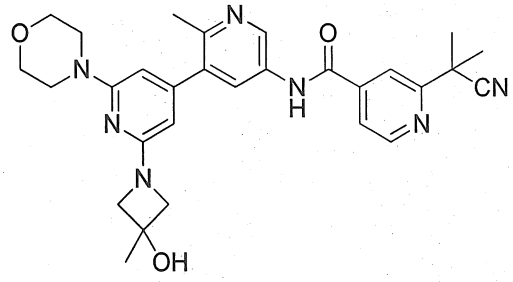
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 1,78 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,92 - 4,01 (m, 4 H) 7,83 - 7,88 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,49 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 8,78 (dd, *J*=5,04, 0,63 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 521,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 1107: N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



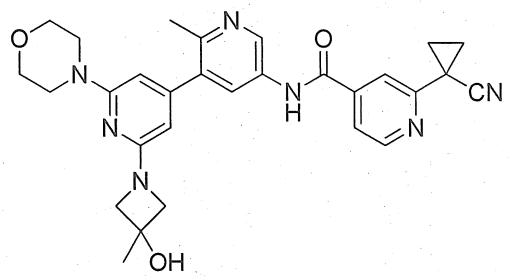
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 3,93 - 4,02 (m, 4 H) 8,39 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 9,23 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,93 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 530,2, thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 1108: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



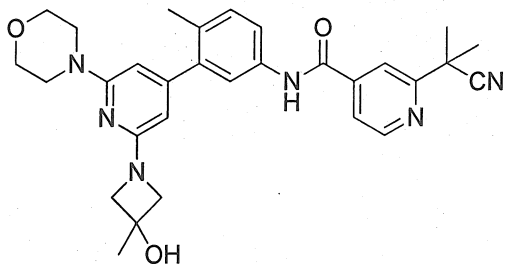
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,93 - 4,02 (m, 4 H) 7,90 (dd, *J*=4,89, 1,42 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=0,63 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 528,2, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 1109: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



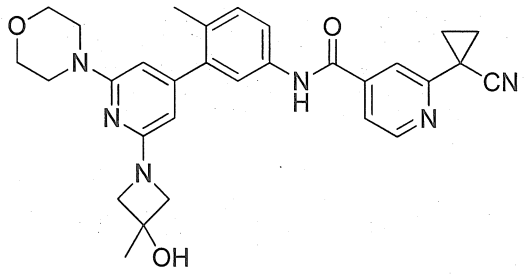
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 1,79 - 1,91 (m, 4 H) 2,70 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,92 - 4,01 (m, 4 H) 7,79 (dd, *J*=4,89, 1,10 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 9,34 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 526,2, thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 1110: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



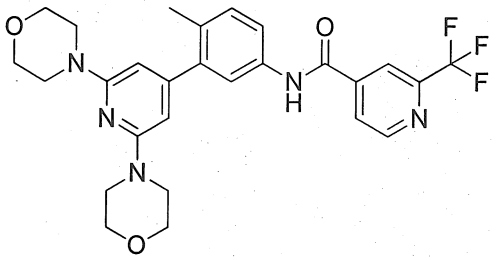
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,34 (s, 3 H) 3,45 - 3,50 (m, 4 H) 3,82 - 3,87 (m, 4 H) 4,08 - 4,17 (m, 4 H) 7,36 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,51, 2,21 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J*=5,04, 1,58 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 527,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1111: 2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



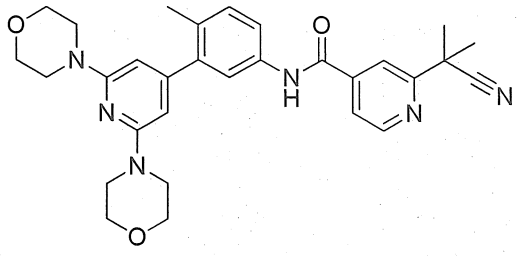
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 1,81 - 1,90 (m, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 3,45 - 3,50 (m, 4 H) 3,83 - 3,87 (m, 4 H) 4,09 - 4,19 (m, 4 H) 7,36 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,20, 1,89 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,67 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 525,2, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1112: N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



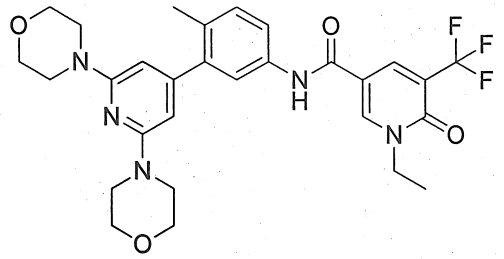
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,28 (s, 3 H) 3,42 - 3,58 (m, 8 H) 3,72 - 3,87 (m, 8 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 8,11 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 528,1 (MH+), thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 1113: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



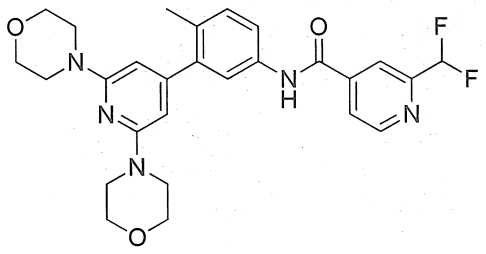
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,81 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39 - 3,55 (m, 8 H) 3,72 - 3,87 (m, 8 H) 7,31 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=4,89, 0,98 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 527,2 (MH+), thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 1114: N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



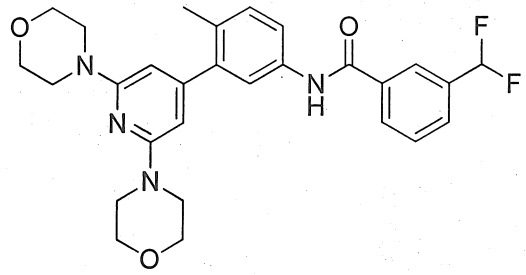
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,41 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 - 3,59 (m, 8 H) 3,74 - 3,90 (m, 8 H) 4,15 (q, J=7,30 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,46 - 7,64 (m, 2 H) 8,47 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 572,2 (MH+), thời gian lưu = 0,89 phút.

Ví dụ 1115: 2-(điflometyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



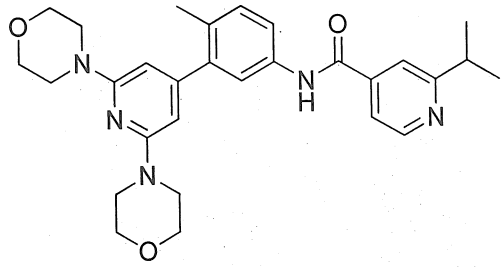
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,28 (s, 3 H) 3,39 - 3,57 (m, 9 H) 3,69 - 3,90 (m, 8 H) 6,13 (s, 1 H) 6,60 - 7,01 (m, 1 H) 7,29 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (d, J=4,70 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 510,1 (MH+), thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 1116: 3-(điflometyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit



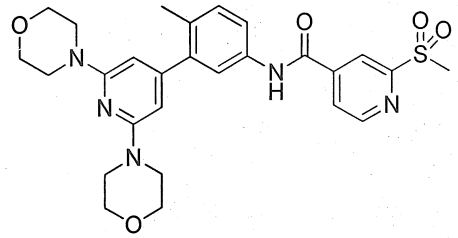
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,28 (s, 3 H) 3,41 - 3,60 (m, 9 H) 3,69 - 3,89 (m, 9 H) 6,64 - 7,07 (m, 1 H) 7,29 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,76 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,98 - 8,16 (m, 1 H). LC/MS (m/z): 509,2 (MH+), thời gian lưu = 0,92 phút.

Ví dụ 1117: N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit



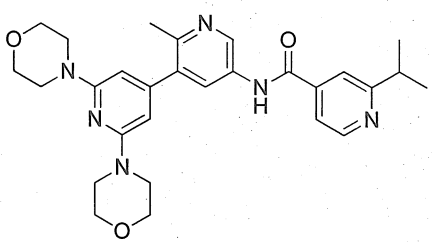
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,34 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,18 (s, 3 H) 3,30 - 3,49 (m, 8 H) 3,60 - 3,78 (m, 8 H) 7,20 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,43 - 7,61 (m, 2 H) 7,95 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,67 (d, J=5,87 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 502,2 (MH+), thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1118: N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



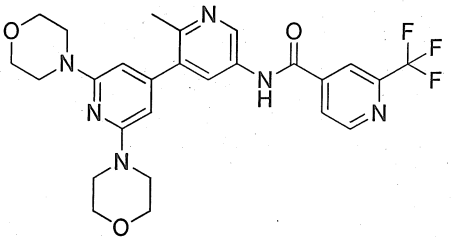
1H NMR (400MHz, <dmso>) ppm 2,21 (s, 3 H) 3,33 (br. s., 5 H) 3,40 (br. s., 17 H) 3,54 - 3,78 (m, 8 H) 6,03 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 8,07 - 8,27 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,98 (d, J=4,69 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 538,2 (MH+), thời gian lưu = 0,77 phút.

Ví dụ 1119: 2-isopropyl-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



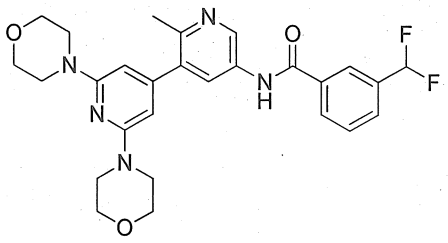
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,42 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,49 - 3,55 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 7,97 (dd, J=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,45 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,77 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 9,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 503,2 (MH+), thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 1120: N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



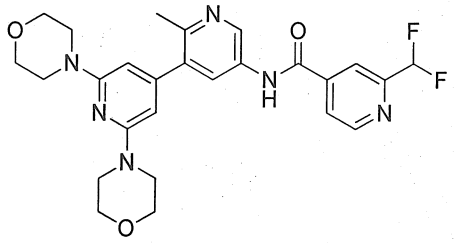
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 2,68 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 6,13 (s, 1 H) 8,18 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,4 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,33 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 529,2 (MH+), thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 1121: 3-(điflometyl)-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



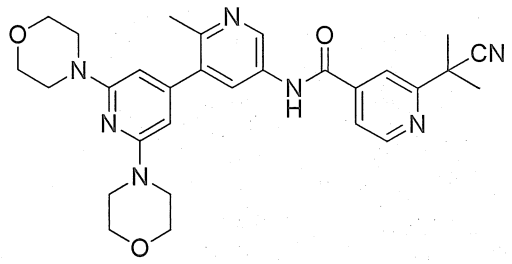
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 6,14 (s, 1 H) 6,90 (t, *J*=56,30 Hz, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,83 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 510,2, thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 1122: 2-(điflometyl)-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



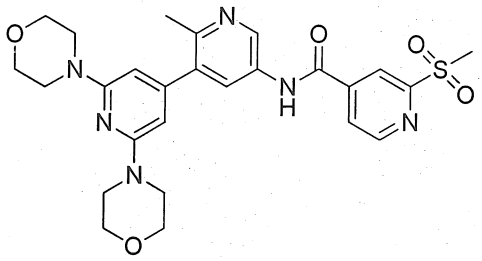
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,49 - 3,55 (m, 8 H) 3,76 - 3,81 (m, 8 H) 6,14 (s, 1 H) 6,85 (t, *J*=54,80 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,89 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,37 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 511,1, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 1123: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



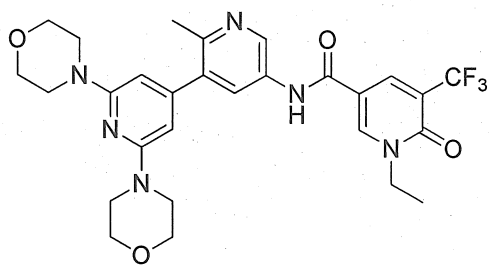
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,68 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 8 H) 3,74 - 3,82 (m, 8 H) 6,14 (s, 1 H) 7,87 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 528,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1124: N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit



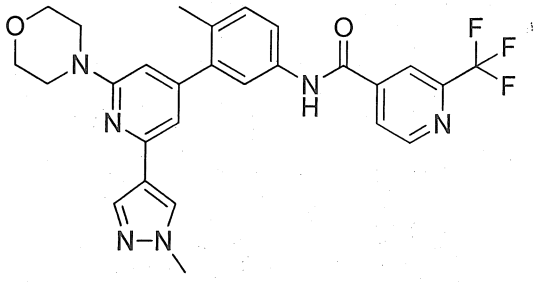
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,48 - 3,55 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 6,13 (s, 1 H) 8,21 (dd, *J*=4,70, 1,57 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 9,33 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 539,0, thời gian lưu = 0,62 phút.

Ví dụ 1125: 1-etyl-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit



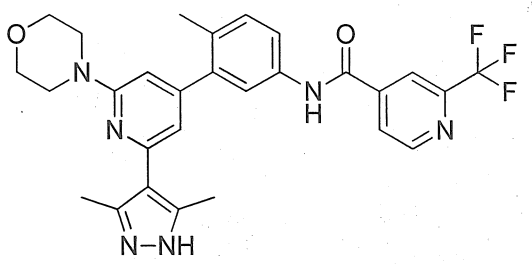
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,51 (t, *J*=4,89 Hz, 8 H) 3,74 - 3,83 (m, 8 H) 4,18 (q, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,13 (s, 1 H) 8,37 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 573,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

Ví dụ 1126: N-(4-metyl-3-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



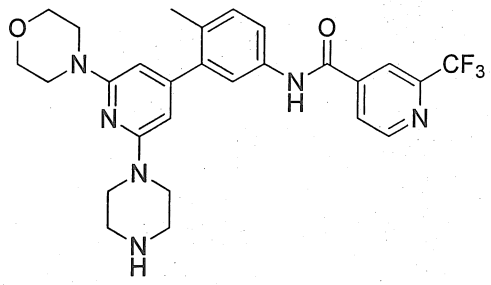
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,67 (t, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,82 - 3,89 (m, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,12 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,91 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 523,1, thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 1127: N-(3-(2-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



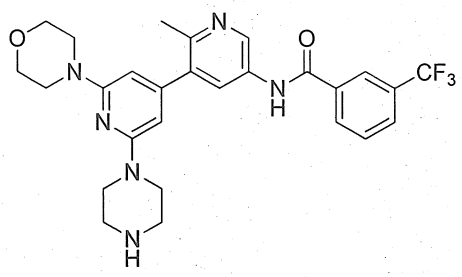
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,45 (s, 6 H) 3,64 - 3,70 (m, 4 H) 3,83 - 3,89 (m, 4 H) 6,92 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,92 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 537,2, thời gian lưu = 0,74 phút.

Ví dụ 1128: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(piperazin-1-yl)pyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



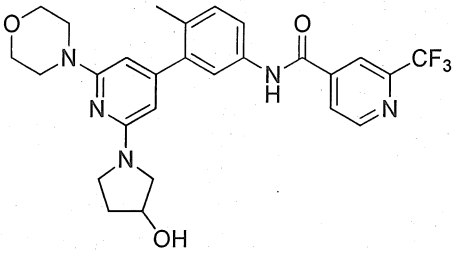
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 6 H) 3,79 (q, *J*=4,83 Hz, 10 H) 6,18 (d, *J*=13,69 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,91 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H).). LCMS (*m/z)* (M+H) = 527,2, thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 1129: N-(2-metyl-2'-morpholino-6'-(piperazin-1-yl)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



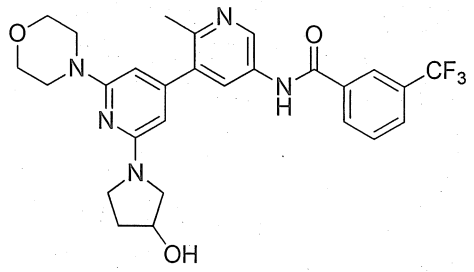
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,50 - 3,56 (m, 6 H) 3,81 (dt, *J*=14,97, 5,04 Hz, 10 H) 6,23 (d, *J*=10,17 Hz, 2 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,98 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 527,3, thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 1130: N-(3-(2-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



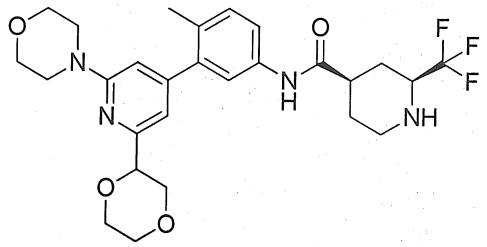
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,13 (br. s., 1 H) 2,17 - 2,25 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,44 - 3,58 (m, 5 H) 3,66 - 3,76 (m, 3 H) 3,86 (t, *J*=4,73 Hz, 4 H) 4,60 (br. s., 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,64 (dt, *J*=8,20, 2,52 Hz, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 8,14 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z)* (M+H) = 528,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 1131: N-(2'-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



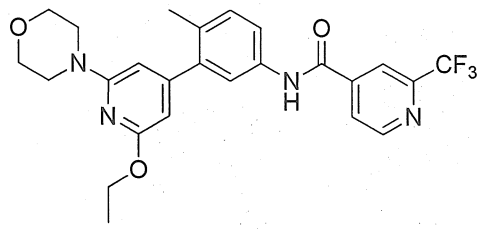
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 2,13 (d, *J*=3,78 Hz, 1 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,43 - 3,57 (m, 5 H) 3,66 - 3,76 (m, 3 H) 3,86 (t, *J*=4,73 Hz, 4 H) 4,59 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 6,15 (br. s., 1 H) 7,36 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,35, 2,36 Hz, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 8,14 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (d, *J*=4,73 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,2, thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 1132: N-(3-(2-(1,4-đioxan-2-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)piperiđin-4-carboxamit



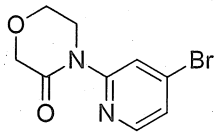
^{1}H NMR (500MHz,<cd3od>) δ ppm 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,38 (d, *J*=12,93 Hz, 1 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 5 H) 3,62 - 3,71 (m, 2 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,84 - 3,97 (m, 2 H) 4,14 (dd, *J*=11,51, 2,68 Hz, 1 H) 4,30 (ddd, *J*=9,62, 6,46, 3,15 Hz, 1 H) 4,61 (dd, *J*=9,93, 2,68 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 9,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 535,3, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 1133: N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



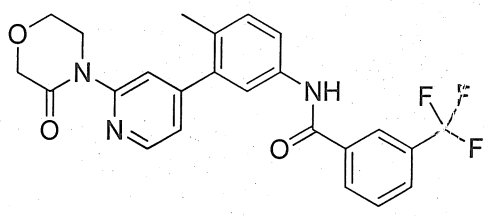
LC/MS (m/z): 487,1 (MH+), thời gian lưu = 1,09 phút.

Tổng hợp 4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-3-on



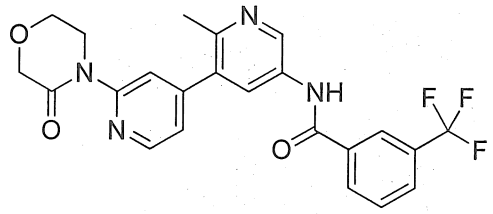
Kali tert-butoxit, 1,0M trong THF (1,40 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa 3-morpholinone (1,50 đương lượng) trong toluen. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. 4-bromo-2-flopyriđin (1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ đã tách được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4-(4-brompyriđin-2-yl)morpholin-3-on . LCMS (*m/z*) (M+H) = 256,9/258,8, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 1134: N-(4-metyl-3-(2-(3-oxomorpholino)pyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit



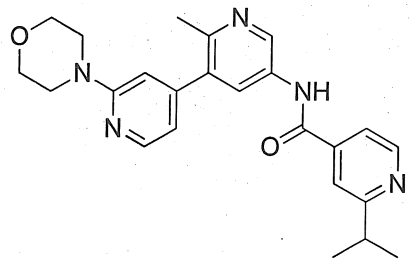
^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 4,10 (s, 4 H) 4,35 (s, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,66 - 7,78 (m, 3 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H)LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,1, thời gian lưu = 0,97 phút.

Ví dụ 1135: N-(2-metyl-2'-(3-oxomorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 4,06 - 4,20 (m, 4 H) 4,36 (s, 2 H) 7,40 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 457,1, thời gian lưu = 0,72 phút.

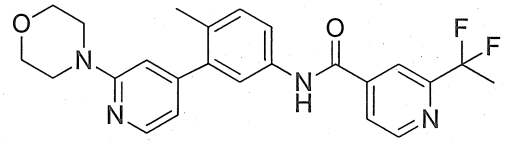
Ví dụ 1136: 2-isopropyl-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



^{1}H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,65 Hz, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 7,06 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,96 (dd, *J*=5,67, 1,37 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,14 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,43 (d,

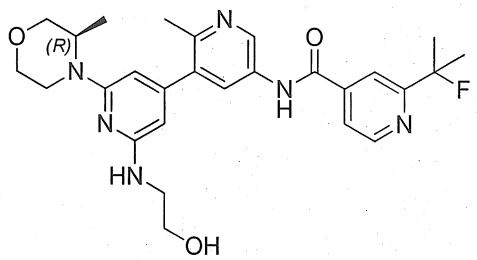
J=2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 418,2, thời gian lưu = 0,41 phút.

Ví dụ 1137: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



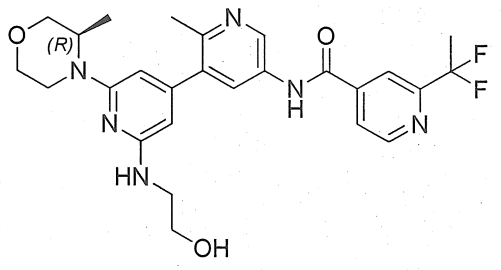
LC/MS (m/z): 439,1 (MH+), thời gian lưu = 0,68 phút.

Ví dụ 1138: (R)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



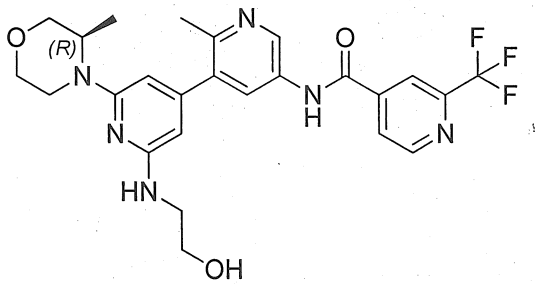
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,35 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 7 H) 2,63 (s, 3 H) 3,36 - 3,72 (m, 6 H) 3,72 - 3,87 (m, 5 H) 4,03 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 4,17 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 6,07 - 6,32 (m, 1 H) 7,81 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,42 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 509,4 (MH+), thời gian lưu = 0,57 phút.

Ví dụ 1139: (R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



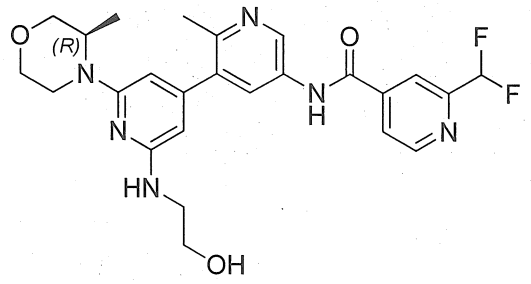
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,34 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,05 (t, J=18,59 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 3,73 - 3,89 (m, 4 H) 4,02 (d, J=11,35 Hz, 1 H) 4,18 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 6,05 - 6,33 (m, 1 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,37 (d, J=2,35 Hz, 1H) 8,85 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H).
LC/MS (m/z): 513,4 (MH+), thời gian lưu = 0,56 phút.

Ví dụ 1140: (R)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



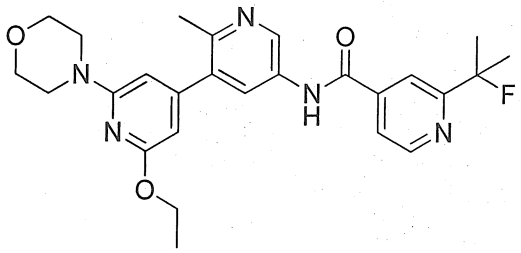
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,34 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 3,58 - 3,71 (m, 2 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,92 - 4,08 (m, 1 H) 4,17 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 6,04 - 6,29 (m, 1 H) 8,15 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,28 - 8,41 (m, 1 H) 8,87 - 9,06 (m, 1 H). LC/MS (m/z): 517,3 (MH+), thời gian lưu = 0,58 phút.

Ví dụ 1141: (R)-2-(điflometyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



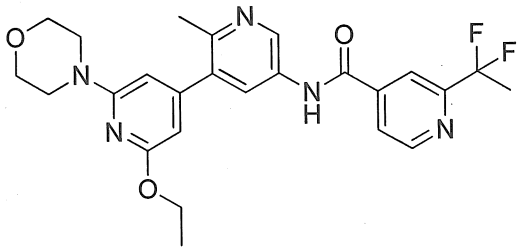
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,35 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 3,36 - 3,71 (m, 6 H) 3,71 - 3,87 (m, 5 H) 3,93 - 4,09 (m, 1 H) 4,17 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 6,08 - 6,32 (m, 1 H) 6,66 - 7,09 (m, 1 H) 8,05 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 1 H) 8,32 - 8,48 (m, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H) 9,04 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 499,4 (MH+), thời gian lưu = 0,51 phút.

Ví dụ 1142: N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



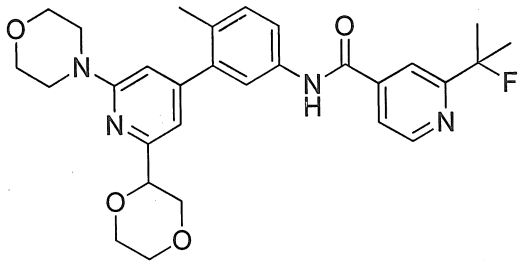
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 4 H) 1,62 - 1,86 (m, 6 H) 2,68 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 3,70 - 3,87 (m, 4 H) 4,37 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,45 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 480,2 (MH+), thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 1143: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



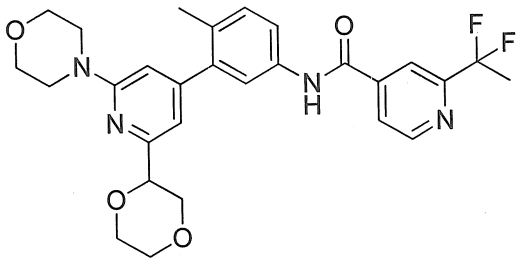
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,24 - 1,46 (m, 5 H) 2,05 (t, J=18,78 Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 4 H) 3,71 - 3,88 (m, 4 H) 4,37 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 8,02 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 484,2 (MH+), thời gian lưu = 0,82 phút.

Ví dụ 1144: N-(3-(2-(1,4-đioxan-2-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



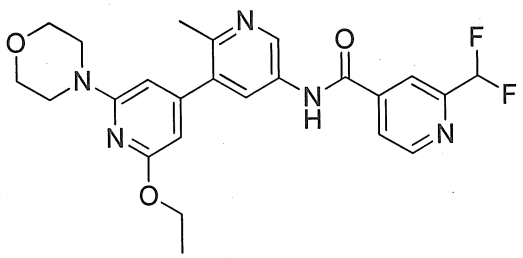
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,62 - 1,83 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,46 - 4,02 (m, 14 H) 4,13 (dd, J=11,54, 2,54 Hz, 1 H) 4,74 (dd, J=9,78, 2,35 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 521,2 (MH+), thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 1145: N-(3-(2-(1,4-đioxan-2-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



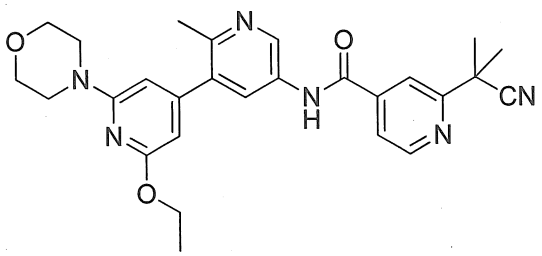
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,32 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,03 (t, J=18,59 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,46 - 4,02 (m, 14 H) 4,14 (dd, J=11,54, 2,54 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,98 (d, J=1,96 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 525,2 (MH+), thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 1146: 2-(điflometyl)-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



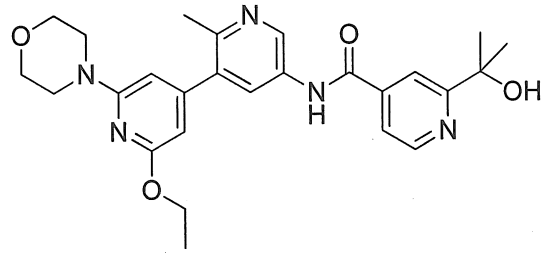
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,47 - 3,63 (m, 4 H) 3,71 - 3,85 (m, 4 H) 4,37 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 6,61 - 7,04 (m, 1 H) 8,07 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 470,2 (MH+), thời gian lưu = 0,78 phút.

Ví dụ 1147: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



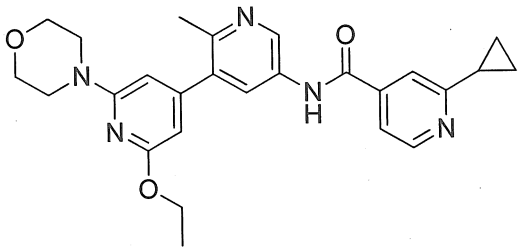
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,82 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 4 H) 3,70 - 3,87 (m, 4 H) 4,37 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,87 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,42 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 9,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 487,2 (MH+), thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 1148: N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit



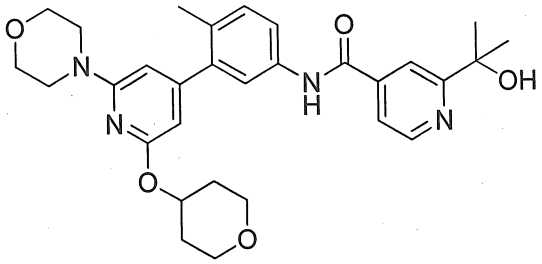
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,64 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 4 H) 3,68 - 3,88 (m, 4 H) 4,37 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,95 (dd, J=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 9,35 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 478,3 (MH+), thời gian lưu = 0,64 phút.

Ví dụ 1149: 2-xyclopropyl-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



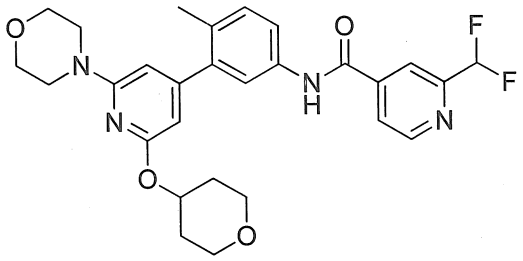
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δppm 1,06 - 1,27 (m, 4 H) 1,38 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,20 - 2,33 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 3,42 - 3,64 (m, 4 H) 3,67 - 3,94 (m, 4 H) 4,37 (q, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 7,78 (dd, J=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,40 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,64 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,33 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 460,3 (MH+), thời gian lưu = 0,67 phút.

Ví dụ 1150: 2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



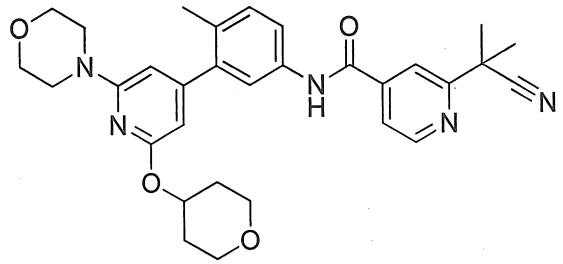
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,22 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,26 – 5,15 (m, 1H), 3,96 (dt, J = 11,7, 4,5 Hz, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 4H), 3,62 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,52 – 3,44 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,78 (ddd, J = 13,0, 8,6, 4,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 6H). LC/MS (m/z): 533,2 (MH+), thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 1151: 2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



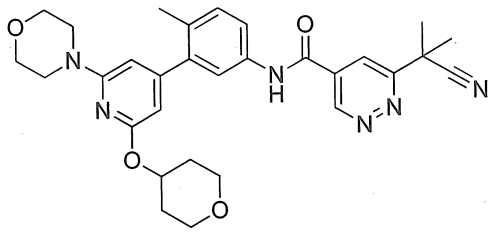
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,83 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 4,4, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 6,82 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,32 – 6,26 (m, 1H), 6,13 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,24 – 5,14 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 4H), 3,62 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 5,7, 4,1 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,78 (dtd, J = 12,8, 8,7, 4,0 Hz, 2H). LC/MS (m/z): 525,2 (MH+), thời gian lưu = 0,97 phút.

Ví dụ 1152: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit



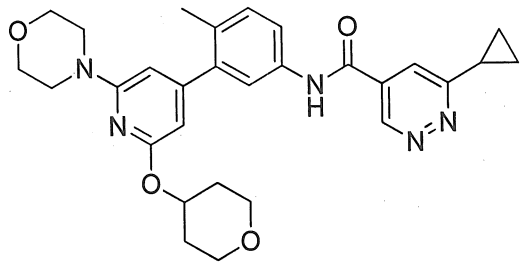
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,25 – 5,13 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 4H), 3,62 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,54 – 3,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (ddd, J = 11,7, 6,1, 3,0 Hz, 2H), 1,81 (s, 8H). LC/MS (m/z): 542,2 (MH+), thời gian lưu = 0,99 phút.

Ví dụ 1153: 6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



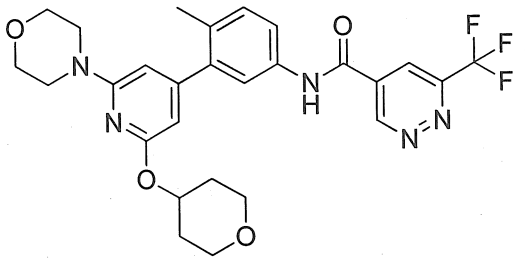
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 9,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,23 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,25 – 5,16 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 4H), 3,62 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,1 Hz, 2H), 3,52 – 3,45 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 5H), 1,77 (dt, J = 8,6, 4,2 Hz, 2H). LC/MS (m/z): 543,2 (MH+), thời gian lưu = 0,93 phút.

Ví dụ 1154: 6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit



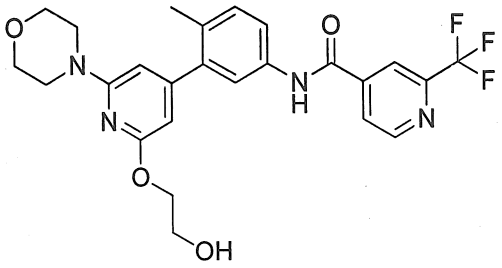
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 9,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,19 (dddt, J = 7,8, 4,9, 3,9, 0,5 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 4H), 3,61 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 5,4, 4,4 Hz, 4H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 2H), 1,77 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 2H), 1,37 – 1,23 (m, 4H). LC/MS (m/z): 516,2 (MH+), thời gian lưu = 0,91 phút.

Ví dụ 1155: N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 9,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,24 – 5,14 (m, 1H), 3,96 (dt, J = 11,6, 4,5 Hz, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 4H), 3,61 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,53 – 3,46 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (ddt, J = 11,7, 5,7, 2,8 Hz, 2H), 1,77 (dtd, J = 12,8, 8,7, 4,0 Hz, 2H). LC/MS (m/z): 544,2 (MH+), thời gian lưu = 0,99 phút.

Ví dụ 1156: N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



Bước 1: 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin (1,0 đương lượng), 3-bromo-4-metylanilin (1,04 đương lượng) và Pd-Xphos precat (0,005 đương lượng) được khuấy trong dung dịch chứa THF (0,5M) trong khí quyển nitơ. Kali phosphat (2,0 đương lượng, 0,5M dung dịch) được bổ sung vào và hỗn hợp này được

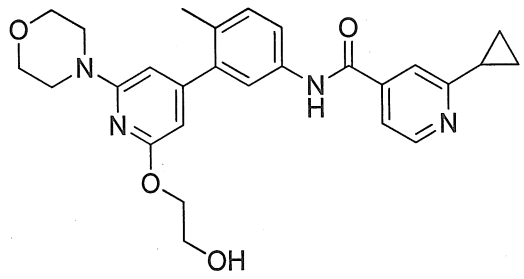
tăng nhiệt độ đến 35°C qua đêm. Khi khuấy qua đêm, thêm 0,005 đương lượng chất xúc tác được bổ sung vào và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 60°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được rót cẩn thận lên nước và chiết bằng etyl axetat (3x). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 100% etyl axetat trong heptan) để tạo ra 3-(2,6-điflopyriđin-4-yl)-4-metylanilin với 64% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 220,9, thời gian lưu = 0,54 phút.

Bước 2: Morpholin (3,0 đương lượng) và kali cacbonat (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflopyriđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng) trong DMSO (1 M) để tạo ra huyền phù màu vàng. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 40°C trong thời gian 3 giờ và khi giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước và natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat (3x), sấy khô, lọc và cô để tạo ra 3-(2-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin với hiệu suất định lượng. LCMS (*m/z*) (M+H) = 288,0, thời gian lưu = 0,60 phút.

Bước 3: 2-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)etanol (2,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2-flo-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylanilin (1,0 đương lượng) trong đioxan (0,2 M) để tạo ra dung dịch màu cam. Natri hyđrua (60% chất phân tán, 2,0 đương lượng) được bổ sung một cách cẩn thận và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến 60°C trong thời gian 2 giờ. Tại thời điểm này, khoảng 75% chuyển hóa thành sản phẩm, nên hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến nhiệt độ 70°C thêm một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được giảm nhiệt độ đến nhiệt độ phòng, tôi bằng trong nước natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat (3x), làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 5% metanol trong DCM sau đó 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra 4-metyl-3-(2-morpholino-6-(2-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyriđin-4-yl)anilin với 72% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 414,1, thời gian lưu = 0,73 phút.

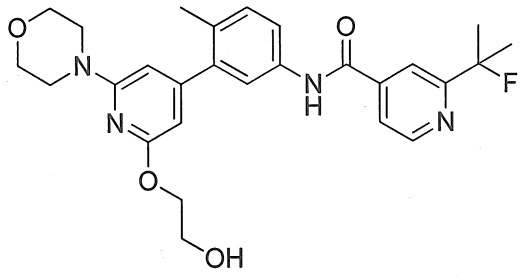
Bước 4: Dung dịch chứa 4-metyl-3-(2-morpholino-6-(2-((tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)oxy)etoxy)pyriđin-4-yl)anilin (1,0 đương lượng), axit 2-(triflometyl)isonicotinic (1,7 đương lượng), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (1,7 đương lượng), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol hyđrat (1,7 đương lượng) và bazơ Huenig (2,0 đương lượng) trong DMF (0,1M) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. HCl (5,0 đương lượng, 2,0M dung dịch nước) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 90 phút, tại thời điểm đó LC/MS thể hiện khoảng 90% chuyển hóa thành sản phẩm. Thêm 2,5 đương lượng HCl được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ phòng. Dung dịch này được pha loãng bằng nước và rắn natri bicacbonat được bổ sung cẩn thận cho đến khi đạt được độ pH=5. Dung dịch này được chiết bằng etyl axetat (3x), làm khô trên magie sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (ISCO, 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit với 81% hiệu suất, 1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,93 – 8,86 (m, 1H), 8,31 – 8,26 (m, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 28,4, 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 6,7, 4,0, 1,8 Hz, 4H), 3,51 (q, J = 4,8 Hz, 4H), 2,26 (d, J = 4,9 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 503,2 (MH+), thời gian lưu = 0,88 phút.

Ví dụ 1157: 2-xyclopropyl-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



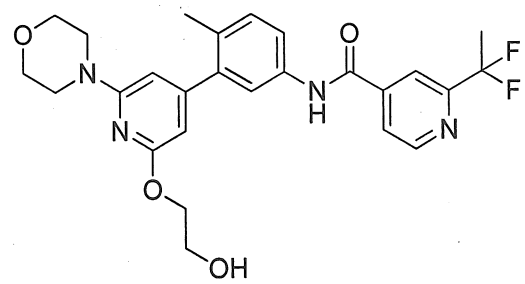
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,64 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 5H), 3,54 – 3,46 (m, 5H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,38 – 1,17 (m, 5H). LC/MS (m/z): 475,2 (MH+), thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 1158: 2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



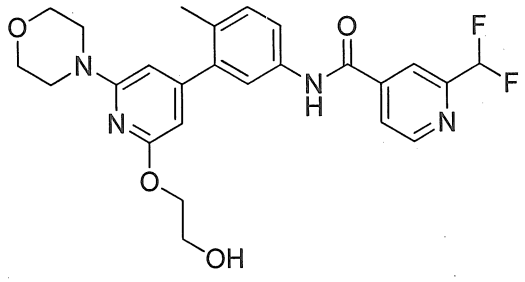
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 5,2, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 6,34 – 6,25 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 32,5, 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 5,1, 4,2, 2,3 Hz, 4H), 3,56 – 3,47 (m, 4H), 2,26 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,74 (dd, J = 22,0, 0,6 Hz, 6H). LC/MS (m/z): 495,2 (MH+), thời gian lưu = 0,84 phút.

Ví dụ 1159: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



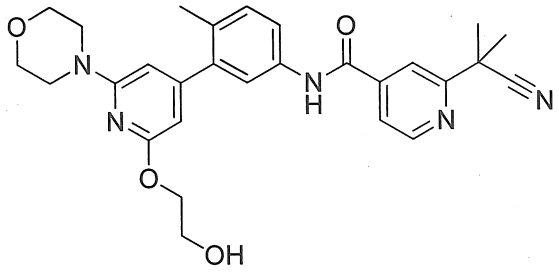
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,79 (dt, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,95 (ddd, J = 5,1, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 26,2, 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 5H), 3,51 (dt, J = 6,2, 3,9 Hz, 5H), 2,26 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,03 (t, J = 18,7 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 499,2 (MH+), thời gian lưu = 0,85 phút.

Ví dụ 1160: 2-(điflometyl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



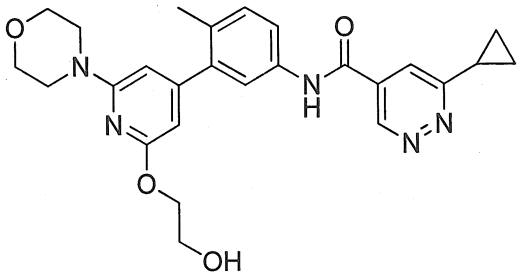
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (dt, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (ddt, J = 5,2, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 6,81 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 26,0, 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 6,5, 3,7, 1,6 Hz, 4H), 3,52 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4H), 2,26 (d, J = 4,5 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 485,2 (MH+), thời gian lưu = 0,81 phút.

Ví dụ 1161: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit



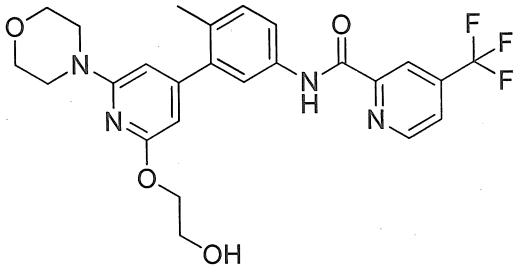
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 6,35 – 6,25 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 33,3, 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 4H), 3,56 – 3,47 (m, 4H), 2,26 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,80 (s, 6H). LC/MS (m/z): 502,2 (MH+), thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 1162: 6-xyclopropyl-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit



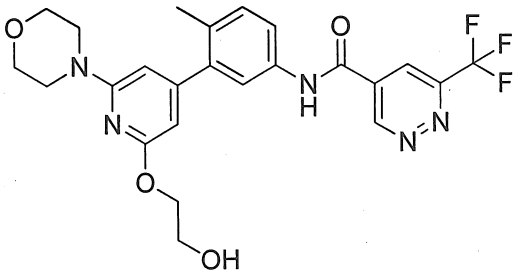
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 9,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 5H), 3,55 – 3,47 (m, 5H), 2,39 (tt, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 5H). LC/MS (m/z): 476,2 (MH+), thời gian lưu = 0,75 phút.

Ví dụ 1163: N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit



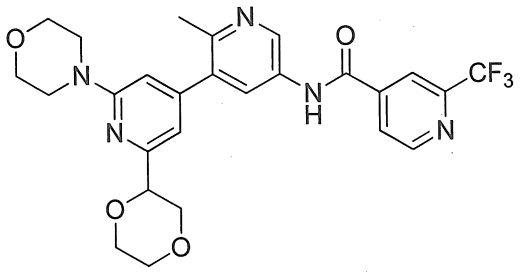
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 8,95 (dt, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,42 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 5,1, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 6,2, 2,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 4H), 3,56 – 3,48 (m, 5H), 2,26 (d, J = 0,6 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 503,2 (MH+), thời gian lưu = 0,96 phút.

Ví dụ 1164: N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit



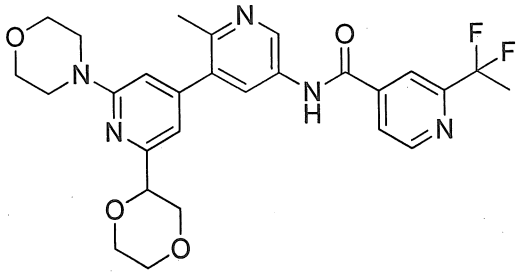
1H NMR (400MHz, Metanol-d4) δ 9,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 24,2, 0,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,60 (m, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 2H), 3,79 (ddd, J = 6,2, 3,6, 1,2 Hz, 5H), 3,55 – 3,48 (m, 4H), 2,26 (d, J = 3,8 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 504,2 (MH+), thời gian lưu = 0,83 phút.

Ví dụ 1165: N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



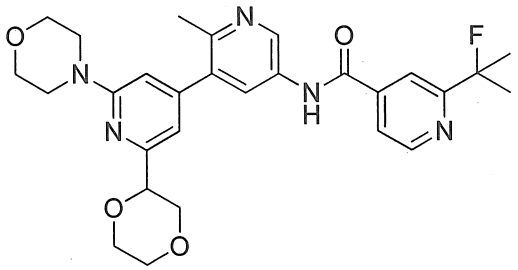
1H NMR (400MHz, <cd3od>) ppm 2,64 (s, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,85 - 3,97 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=9,98, 2,54 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 8,18 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,28 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 530,1 (MH+), thời gian lưu = 0,72 phút.

Ví dụ 1166: N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit



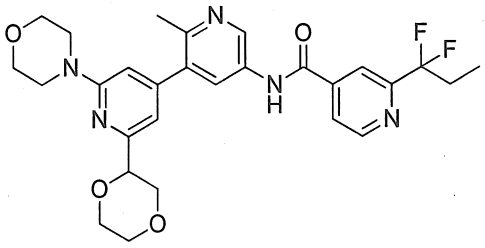
1H NMR (400MHz, <cd3od>) ppm 2,05 (t, J=18,78 Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,85 - 3,96 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,74, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 8,02 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,29 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 526,2 (MH+), thời gian lưu = 0,70 phút.

Ví dụ 1167: N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit



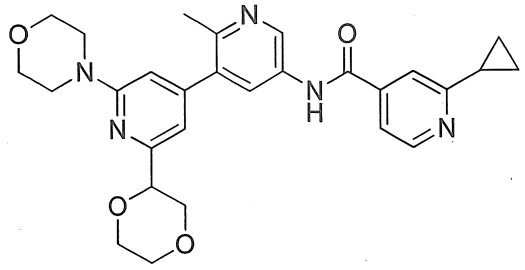
1H NMR (400MHz, <cd3od>) ppm 1,67 - 1,80 (m, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 3,50 (dd, J=11,54, 9,98 Hz, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,85 - 3,98 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 4,63 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,83 (dd,J=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,45 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,35 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 522,2 (MH+), thời gian lưu = 0,71 phút.

Ví dụ 1168: N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-điflopropyl)isonicotinamit



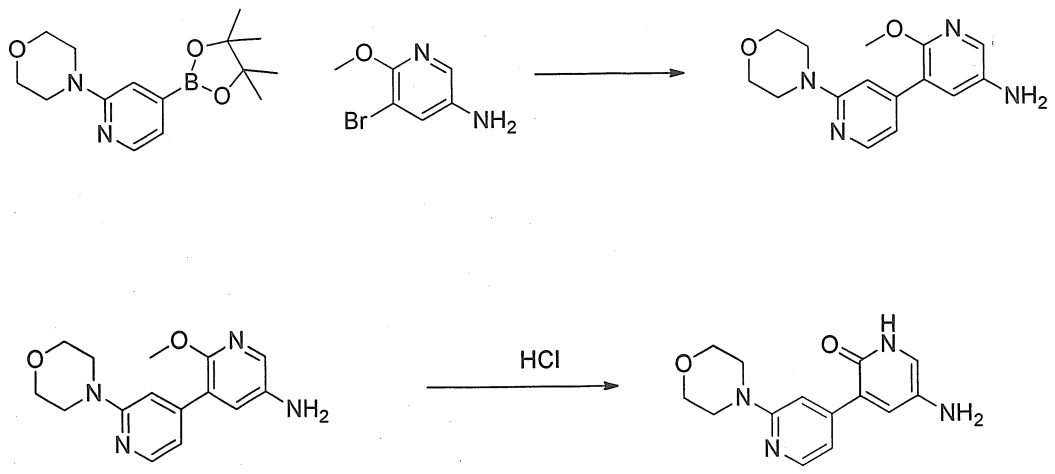
1H NMR (400MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (t, J=7,63 Hz, 3 H) 2,31 - 2,47 (m, 2 H) 2,65 (s, 3 H) 3,50 (dd, J=11,35, 10,17 Hz, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 5 H) 3,85 - 3,97 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,74, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 8,02 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,42 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 540,2 (MH+), thời gian lưu = 0,76 phút.

Ví dụ 1169: N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-xyclopropylisonicotinamit



1H NMR (400MHz, <cd3od>) d ppm 1,10 - 1,24 (m, 4 H) 2,23 - 2,31 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,50 (dd, J=11,35, 10,17 Hz, 1 H) 3,54 - 3,61 (m, 4 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 5 H) 3,84 - 3,96 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=10,17, 2,74 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,76 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,38 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 502,2 (MH+), thời gian lưu = 0,58 phút.

5-amino-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2(1H)-on

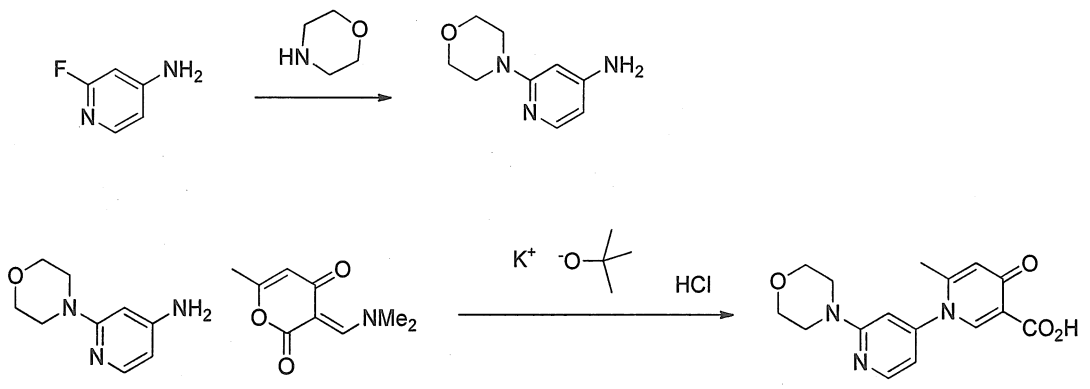


Bước 1: Hỗn hợp gồm 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)morpholin(1,0 đương lượng), 5-bromo-6-metoxypyriđin-3-amin (1,0 đương lượng), natri cacbonat (2M, 8 đương lượng) và $PdCl_2$(dppf) (0,5 đương lượng) trong DME

(0,1M) được làm nóng đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 15 phút trong lò vi sóng. Sau khi loại bỏ phần hòa tan DME và cô, chất rắn tạo ra được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký pha thường. 2-metoxy-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin được phân tách với 64% hiệu suất. LCMS (*m/z*) (M+H) = 287,1, thời gian lưu = 0,46 phút.

Bước 2: 2-metoxy-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-amin (1,0 đương lượng) được hòa tan trong dung dịch chứa 4M HCl trong đioxan (2,0 đương lượng) và làm tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 1,5 giờ trong lò vi sóng. Phần hòa tan đioxan được cô và 5-amino-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-2(1H)-on nửa thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273,0, thời gian lưu = 0,23 phút.

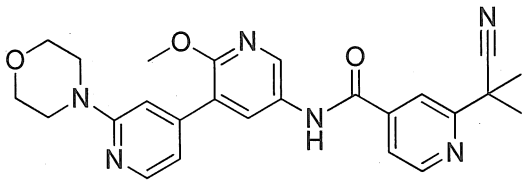
<u>6-metyl-2'-morpholino-4-oxo-4H-[1,4'-bipyriđin]-3-axit carboxylic</u>



Bước 1: 2-flopyriđin-4-amin (1,0 đương lượng) và morpholin (1,4 đương lượng) trong THF (6M) được làm nóng đến nhiệt độ 110°C trong thời gian 17 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được cô và 2-morpholinopyriđin-4-amin nửa thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (*m/z*) (M+H) = 180,2, thời gian lưu = 0,26 phút.

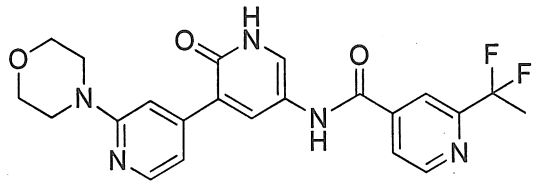
Bước 2: Kali 2-metylpropan-2-olat được bổ sung vào huyền phù chứa 2-morpholinopyriđin-4-amin (1,0 đương lượng) và (E)-3-((đimetylamino)metylen)-6-metyl-2H-pyran-2,4(3H)-đion (1,0 đương lượng) trong isopropanol (0,1M) trong khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 17 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp màu cam sền sệt thu được được cô và phân bố giữa EtOAc và nước. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 6N và sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu được được làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra 6-metyl-2'-morpholino-4-oxo-4H-[1,4'-bipyriđin]-3-axit carboxylic với hiệu suất 58%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 316,0, thời gian lưu = 0,38 phút.

Ví dụ 1170: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metoxy-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



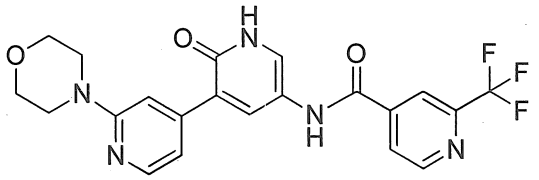
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,53 (t, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,67 - 3,76 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 6,98 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,88 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 8,58 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 459,3, thời gian lưu = 0,69 phút.

Ví dụ 1171: 2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



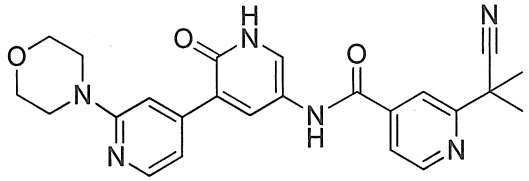
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 3 H) 3,54 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 7,19 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,56 (br. s., 1 H) 8,00 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 3 H) 8,17 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,2, thời gian lưu = 0,60 phút.

Ví dụ 1172: N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit



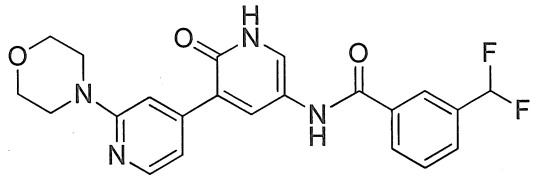
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,53 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 7,17 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,52 (br. s., 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 3 H) 8,17 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, thời gian lưu = 0,61 phút.

Ví dụ 1173: 2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit



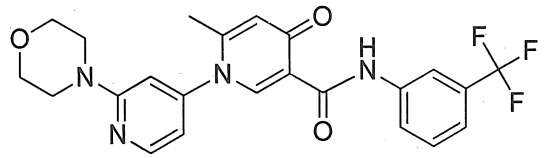
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,60 (m, 4 H)3,69 - 3,79 (m, 4 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,50 (br. s., 1 H) 7,84 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (br. s., 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,81 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 445,2, thời gian lưu = 0,59 phút.

Ví dụ 1174: 3-(điflometyl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit



^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 3,53 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,65 - 3,83 (m, 4 H) 6,91 - 7,37 (m, 2 H) 7,54 (br. s., 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 7,98 - 8,24 (m, 5 H) 10,28 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 427,1, thời gian lưu = 0,54 phút.

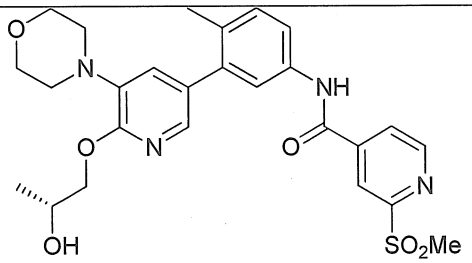
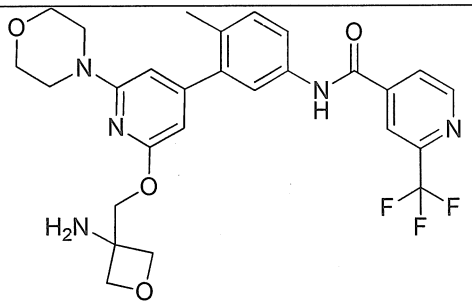
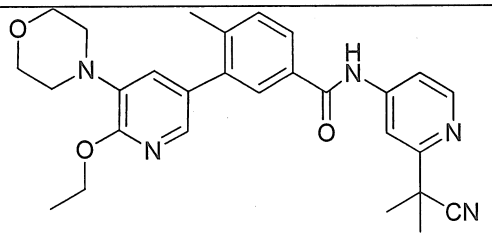
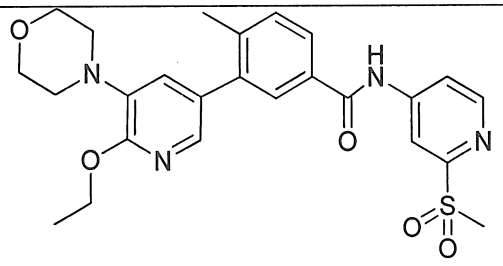
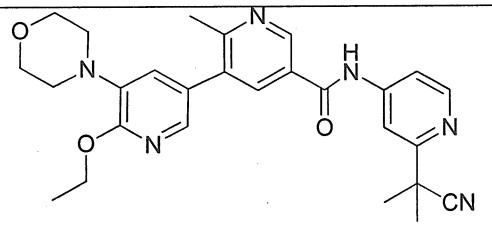
Ví dụ 1175: 6-metyl-2'-morpholino-4-oxo-N-(3-(triflometyl)phenyl)-4H-[1,4'-bipyriđin]-3-carboxamit

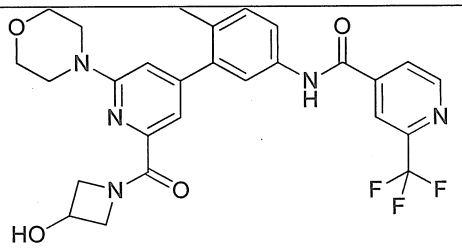
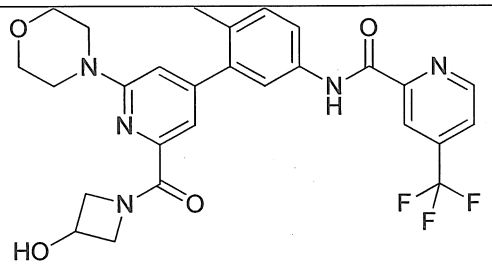
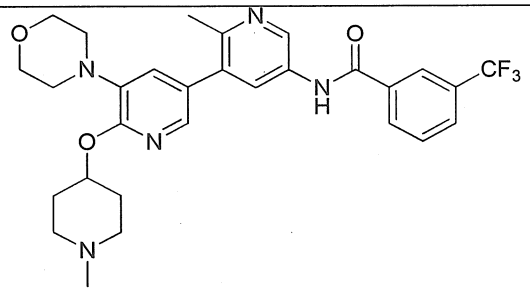
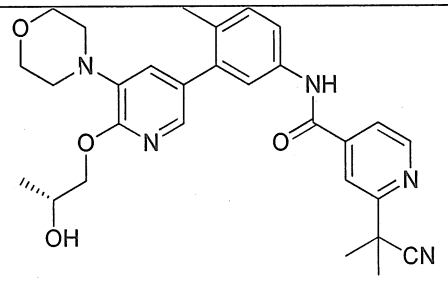
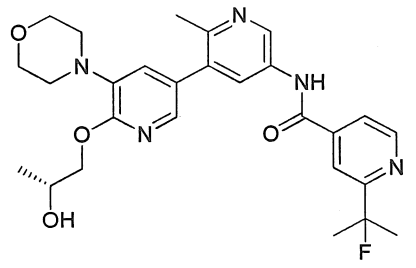


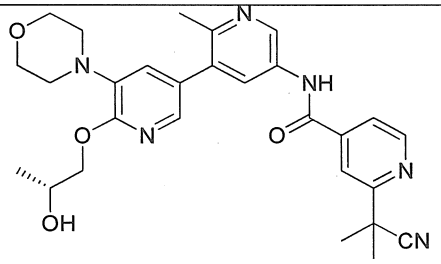
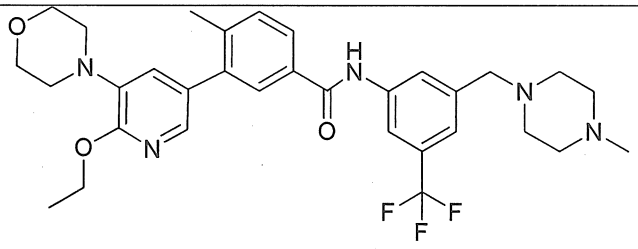
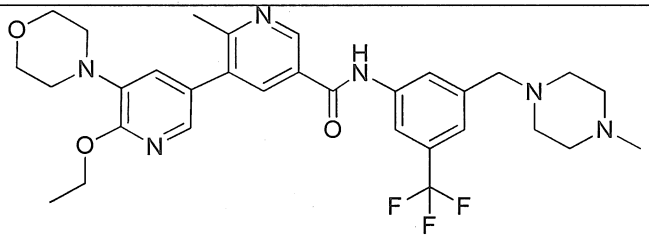
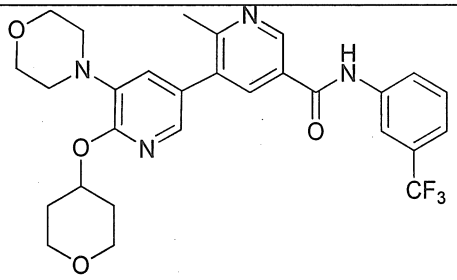
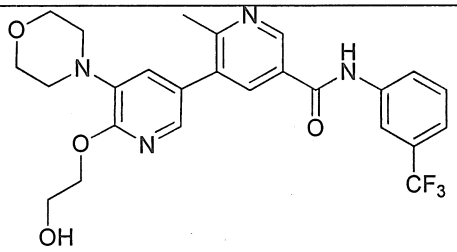
^{1}H NMR (400MHz, <dmso>) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 3,51 - 3,54 (m, 4 H) 3,65 - 3,73 (m, 4 H) 6,66 (s, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,44 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,58 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,31 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 12,92 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 459,0, thời gian lưu = 0,80 phút.

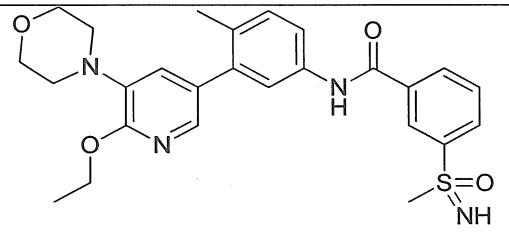
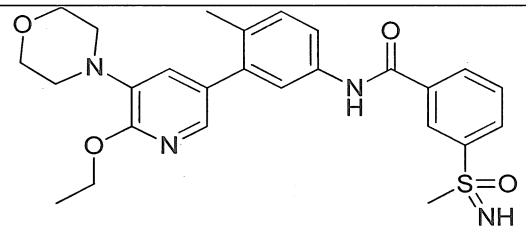
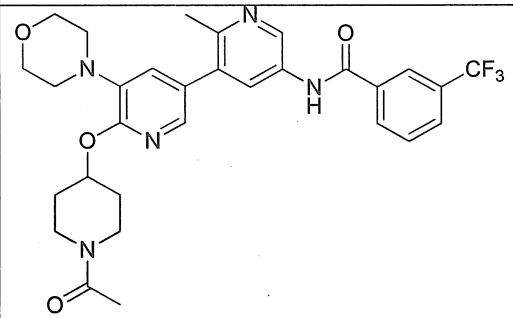
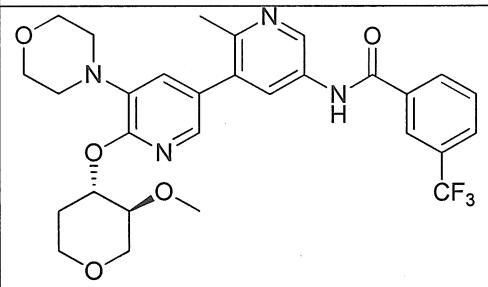
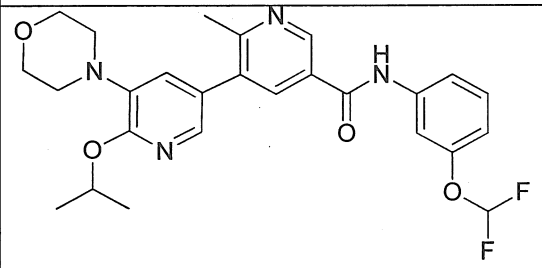
Các hợp chất bổ sung dưới đây được điều chế được theo các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này.

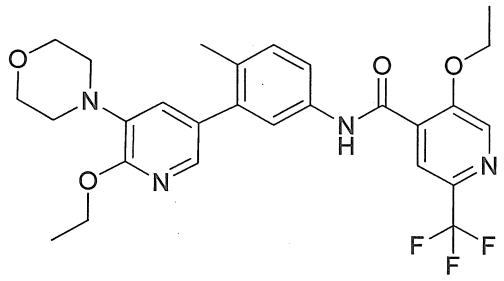
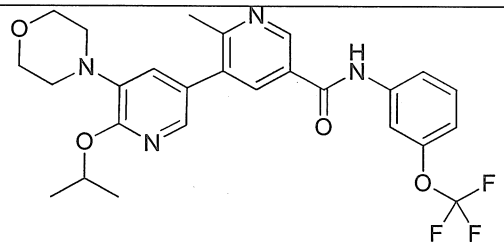
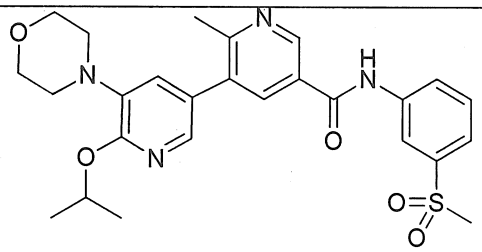
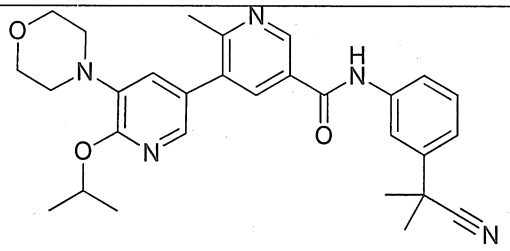
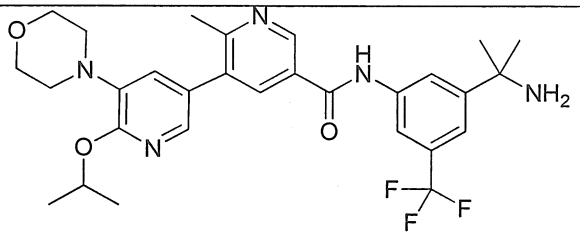
Bảng A.

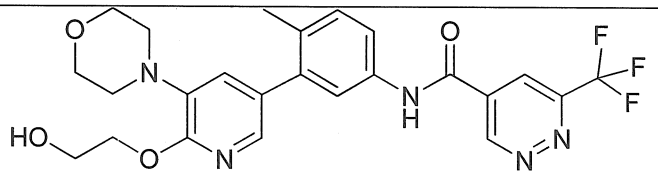
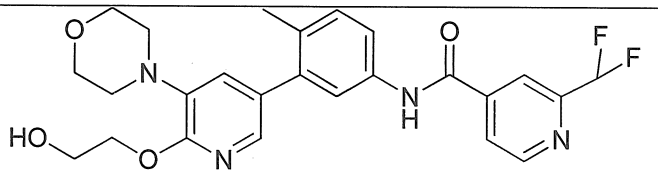
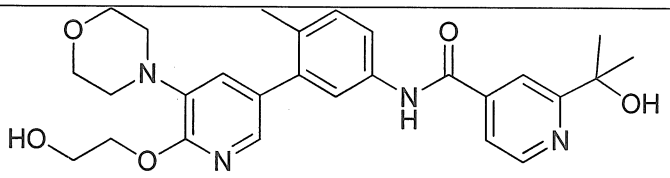
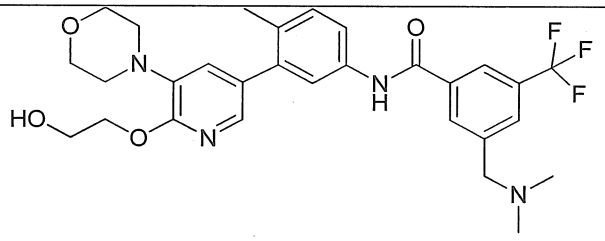
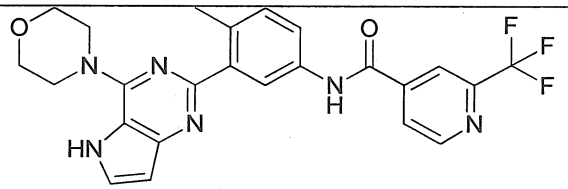
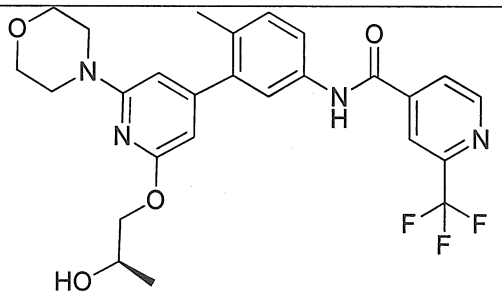
1176	
1177	
1178	
1179	
1180	

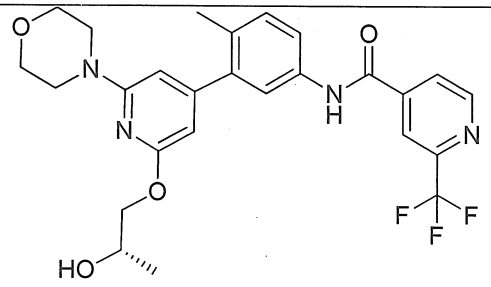
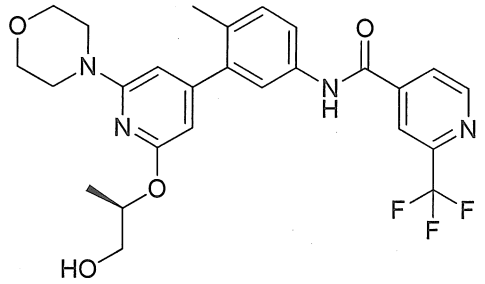
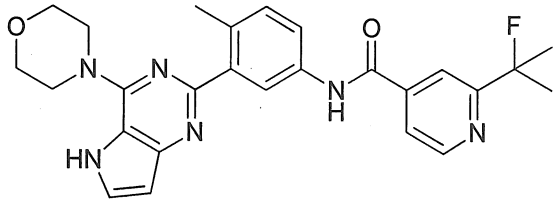
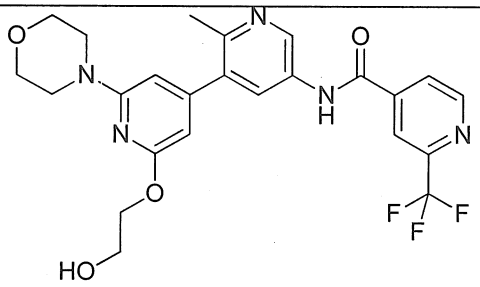
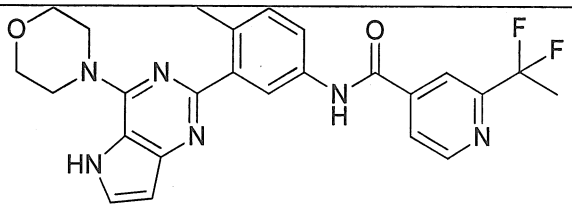
1181	
1182	
1183	
1184	
1185	

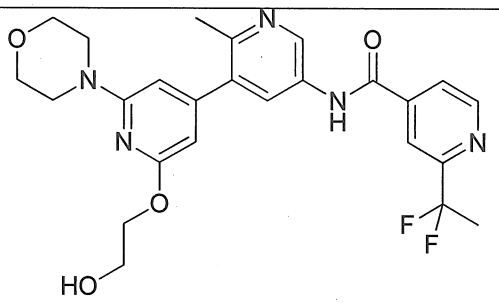
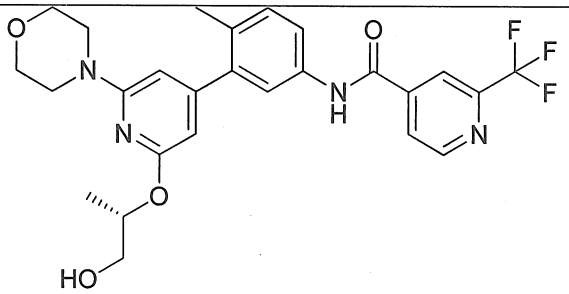
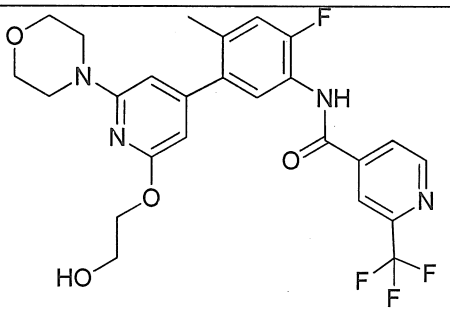
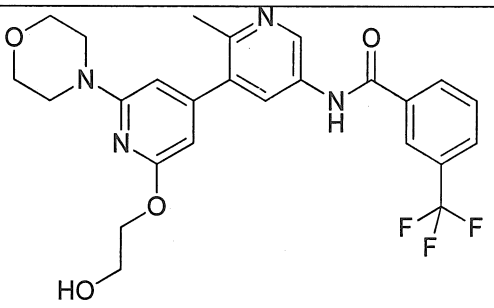
1186	
1187	
1188	
1189	
1190	

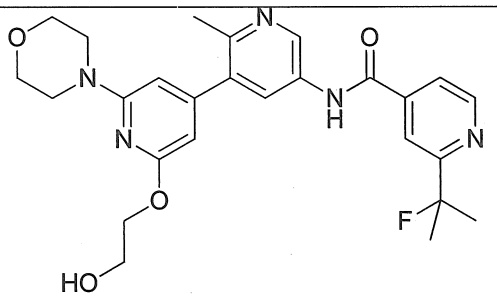
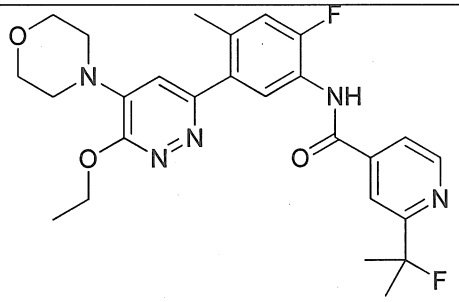
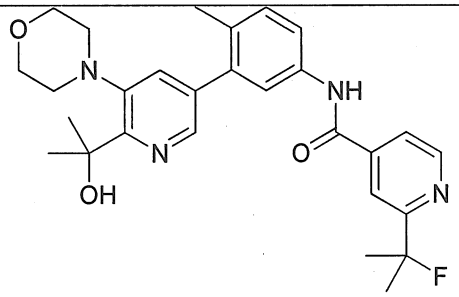
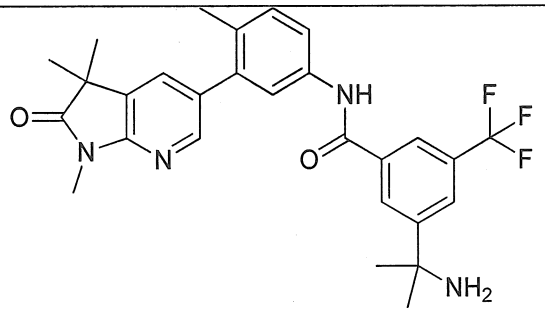
1191	
1192	
1193	
1194	
1195	

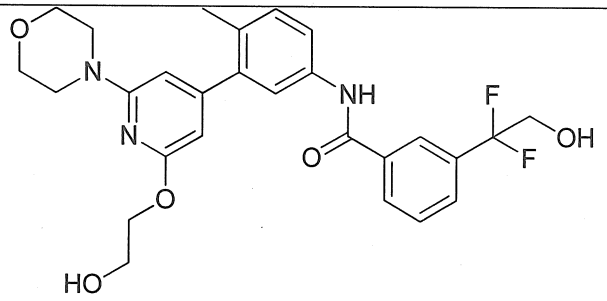
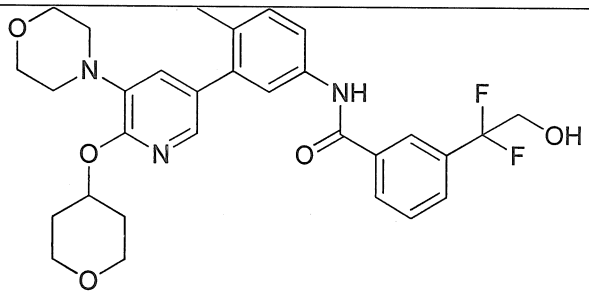
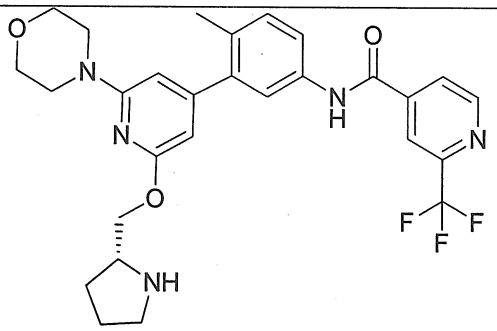
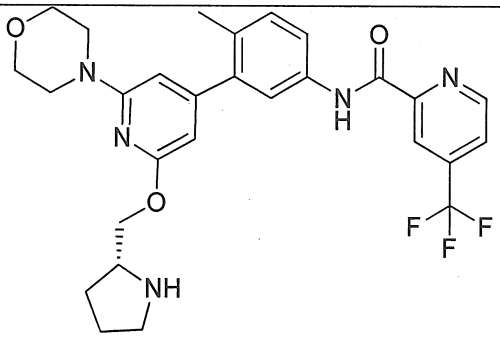
1196	
1197	
1198	
1199	
1200	

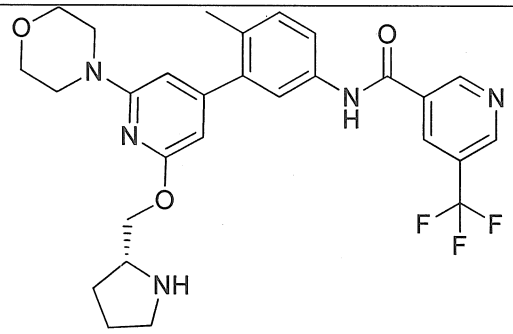
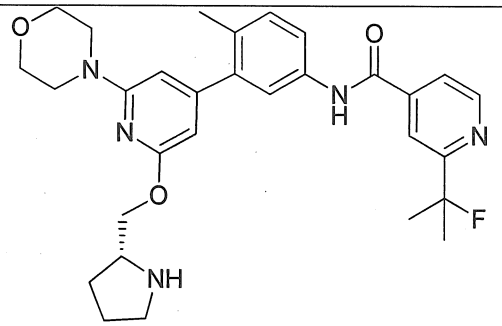
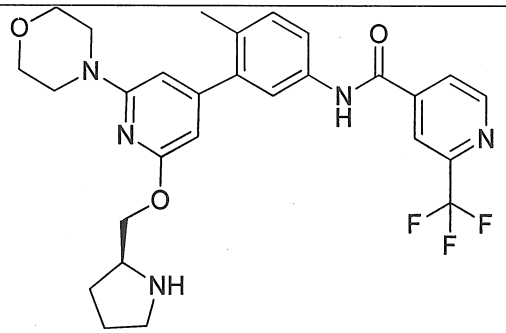
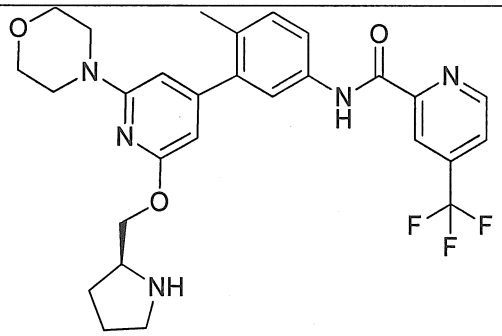
1201	
1202	
1203	
1204	
1205	
1206	

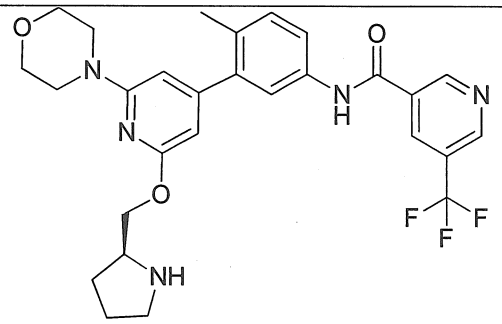
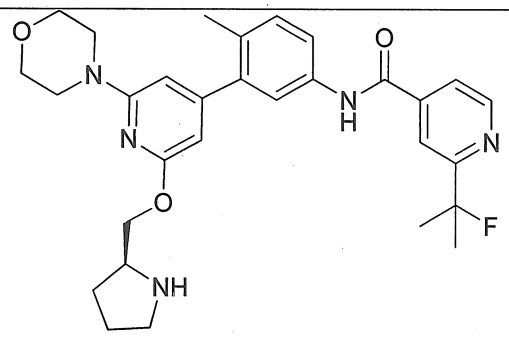
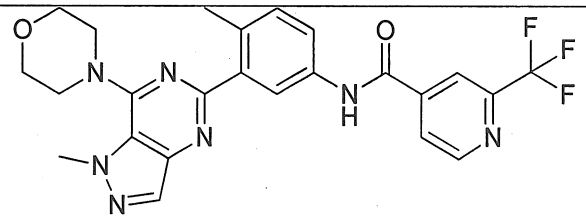
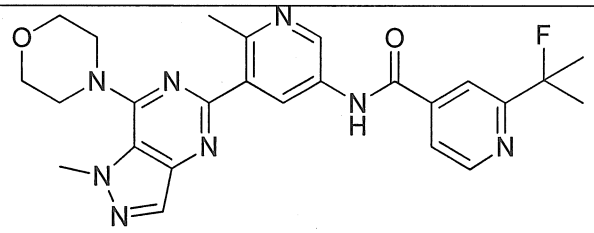
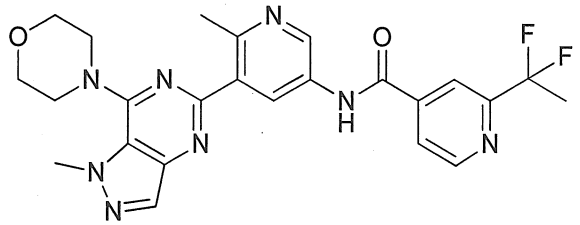
1207	
1208	
1209	
1210	
1211	

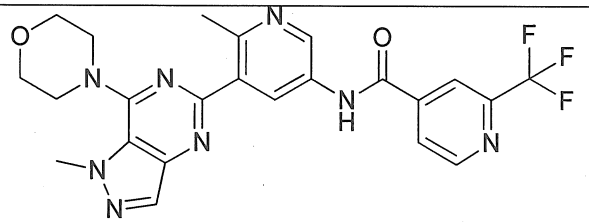
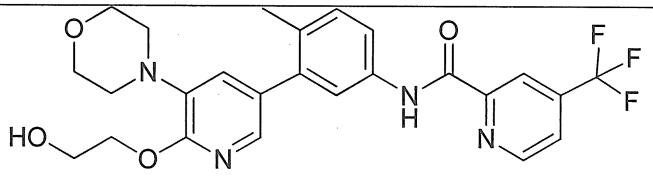
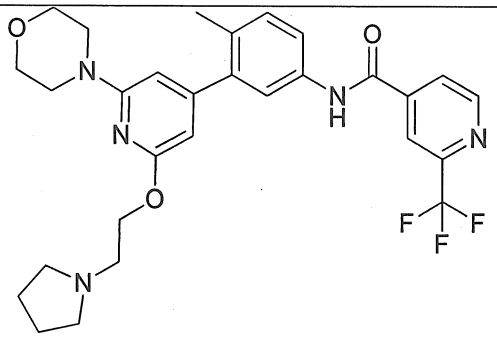
1212	
1213	
1214	
1215	

1216	
1217	
1218	
1219	

1220	
1221	
1222	
1223	

1224	
1225	
1226	
1227	

1228	
1229	
1230	
1231	
1232	

1233	
1234	
1235	

Tính hoạt hóa của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá theo phương pháp in vitro và in vivo đã biết. Dữ liệu ức chế Raf theo sáng chế thu được bằng cách sử dụng các quy trình sau.

Ví dụ 1236. Xác định tính hoạt hóa của Raf bằng In Vitro

Tất cả các enzym RAF và chất nền protein MEK1 bất hoạt về mặt xúc tác được thực hiện tại phòng thí nghiệm bằng cách áp dụng các phương pháp thông thường. CRAF ADN bổ trợ được tái tạo dòng thuần phân dòng là toàn bộ chiều dài protein, với các đột biến hoạt hóa Y340E và Y341E, bên trong vật truyền biểu hiện baculovirut đối với sự biểu hiện của tế bào côn trùng Sf9. ADN bổ trợ h14-3-3 zeta được tái tạo dòng thuần phân dòng bên trong vật truyền biểu hiện baculovirut đối với

sự biểu hiện của tế bào côn trùng SF9. Các tế bào Sf9 đồng thể hiện cả hai protein được phân giải và được đưa đến bước đã được cố định niken sắc ký và rửa giải bằng Imiđazol. Cột thứ hai (cột liên kết StrepII) được sử dụng và rửa giải bằng đesthiobiotin. Các nhãn protein được loại bỏ bằng cách sử dụng enzym Prescission và protein được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng bước lưu chuyển để loại bỏ tags.

C-Raf TR chỉ protein C-Raf được rút ngắn, đột biến xóa Δ1-324.

C-Raf FL chỉ protein C-Raf có chiều dài đầy đủ.

Toàn bộ chiều dài MEK1 với đột biến phía liên kết K97R ATP làm bất hoạt được dùng làm chất nền RAF. ADN bổ trợ MEK1 được tái tạo dòng thuần phân dòng với đầu tận cùng N $(his)_6$ nhãn bên trong vật truyền đối với sự biểu hiện *E. Coli*. Chất nền MEK1 được tinh chế từ dịch phân giải *E. Coli* bằng săc ký ái lực niken tiếp theo là trao đổi anion. Sự điều chế MEK1 cuối cùng được biotinyl hóa (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin) và cô.

Các nguyên liệu thử nghiệm

Dung dịch đệm thử nghiệm: 50mM Tris, độ pH=7,5, 15mm $MgCl_2$, 0,01% albumin huyết thanh bò (BSA), 1mM đithiothreitol (DTT)

Dung dịch đệm chặn: 60mM axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA), 0,01% Tween® 20

b-Raf(V600E), hoạt tính

Mek đã được biotinyl hóa, làm chết kinaza

Alpha Screen dò kit (mua được từ PerkinElmer™, #6760617R)

Anti phospho-MEK1/2 (mua được từ Cell Signaling Technology, Inc. #9121)

các đĩa thử nghiệm thể tích nhỏ có 384 lỗ (đĩa White Greiner®)

Điều kiện thử nghiệm

b-Raf(V600E) khoảng 4pM

c-Raf khoảng 4nM

Mek, đã được biotinyl hóa làm chết kinaza khoảng 10nM

ATP 10μM đối với BRAF(V600E) và 1uM đối với CRAF

Thời gian ủ trước với các hợp chất trong 60 phút ở nhiệt độ phòng

Thơi gian phản ứng 1 giờ hoặc 3 giờ ở nhiệt độ phòng

Thủ tục thử nghiệm

Raf và Mek được biotinyl hóa, làm chết kinaza, kết hợp ở các nồng độ cuối cùng 2X trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris, độ pH=7,5, 15mm $MgCl_2$, 0,01% BSA và 1mM DTT) và được phân phối 5ml trong mỗi lỗ của các đĩa thử nghiệm (các đĩa thử nghiệm Greiner trắng có 384 lỗ #781207) chứa 0,25ml 40X của chất ức chế kinaza RAF hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong 100% DMSO. Đĩa này được ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ phòng.

Phản ứng hoạt hóa kinaza RAF được bắt đầu bằng cách bổ sung 5ml trong mỗi lỗ của 2X ATP đã được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm. Sau 3 giờ, (b-Raf(V600E)) hoặc 1 giờ (c-Raf). Các phản ứng được dừng lại và sản phẩm đã phosphoryl hóa được đo bằng cách sử dụng anti-p-MEK của thỏ (do Cell Signaling cung cấp, mã số #9121) kháng thể và Alpha Screen IgG (ProteinA) dò Kit (PerkinElmer #6760617R), bằng cách bổ sung 10ml hỗn hợp gồm kháng thể vào lỗ này (theo tỷ lệ 1:2000 dung dịch pha loãng) và dò hạt (theo tỷ lệ 1:2000 dịch pha loãng chứa cả hạt) trong dung dịch đệm chặn/hạt (25mm EDTA, 50mM Tris, độ pH=7,5, 0,01% Tween20). Các sự bổ sung được thực hiện trong điều kiện tối để bảo vệ hạt dò khỏi ánh sáng. Nắp được đặt phía trên đĩa này và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó sự phát quang được đọc trên dụng cụ PerkinElmer Envision. Nồng độ của mỗi hợp chất trong sự ức chế 50% (IC_{50}) được tính bằng hồi quy không tuyến tính bằng cách sử dụng phần mềm phân tích dữ liệu XL Fit.

Bằng cách áp dụng các thử nghiệm được mô tả trên đây, các hợp chất theo sáng chế thể hiện sự ức chế hiệu quả như nêu trong Bảng 1.

Bảng 1. Các cấu trúc hợp chất được chọnvà dữ liệu ức chế Raf: số tương ứng với các ví dụ nêu trên, hầu hết cấu trúc được tìm thấy trong tài liệu: các ví dụ. IC50 là micromol.

Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
1	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-		0,000145	0,000144
2	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-		0,001416	0,002953
3	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-		0,000148	
4	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-		0,000431	
5	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002996	0,000713	
6	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			0,000408
7	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003146	0,001183	0,001114
8	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000837	0,000389	0,000514
9	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001587	0,000949	0,000899
10	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00033	0,000103	0,000118
11	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001481	0,000542	0,00058
12	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00182	0,000353	
13	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002168	0,000474	0,000533
14	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002007	0,000616	0,000803
15	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002224	0,00065	
16	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001521	0,000299	
17	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00305	0,000785	
18	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000456	0,000137	
19	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001851	0,000562	
20	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001967	0,000516	
21	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003433	0,000905	
22	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000652	0,000202	
23	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002416	0,00086	

Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
24	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001356	0,000328	
25	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001197	0,000352	
26	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002177	0,000514	
27	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00086	0,00011	
28	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000585	0,000214	
29	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001306	0,000421	
30	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00083	0,000322	
31	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000737	0,00021	
32	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001695	0,00051	
33	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000455	0,000134	
34	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001853	0,000304	
35	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003454	0,000634	
36	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001277	0,000456	
37	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000773	0,000198	
38	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001429	0,000344	
39	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000816	0,000322	
40	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000601	0,000132	
42	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000422	0,00009	0,000137
43	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001648	0,000388	0,000376
44	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002875	0,000637	0,000714
45	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,005678	0,001392	0,001018
46	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002118	0,000433	
47	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002454	0,000356	

Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
48	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00143	0,000347	
49	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001495	0,000376	
50	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001131	0,00025	
51	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003162	0,000661	
52	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000884	0,000282	
53	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002499	0,000651	
54	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00314	0,000625	
55	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			
56	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001001	0,000191	
57	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000994	0,000179	
58	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,008715	0,00103	
59	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002655	0,000432	
60	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,006966	0,001007	
61	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002273	0,000314	
62	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00108	0,000161	
63	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002553	0,000436	0,000508
64	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			0,000847
65	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001142	0,000187	
66	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003002	0,000711	
67	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,458152	0,077922	
68	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00064	0,000124	
69	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002054	0,000396	
70	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,157	0,024002	

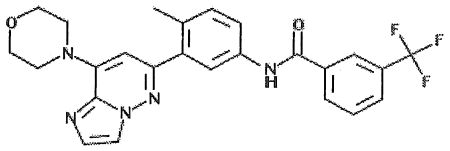
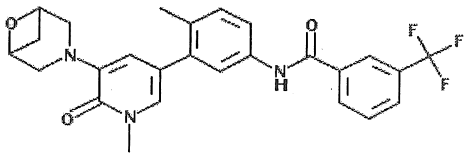
Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
71	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,599193	0,083265	
72	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,639127	0,078004	
73	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001499	0,00025	
74	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			
75	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000385	0,000056	
76	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003222	0,000765	
77	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000632	0,00013	
78	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00149	0,000199	
79	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,101957	0,028001	
80	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,030653	0,010123	
81	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,014017	0,001449	
82	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,014469	0,001768	
83	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002533	0,00029	
84	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002927	0,001218	
85	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,010918	0,001343	
86	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00843	0,001099	
87	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,012091	0,001495	
88	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,037439	0,003837	
89	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	>25	7,685426	
90	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	>25	>25	
91	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	18,594788	1,925371	
92	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			

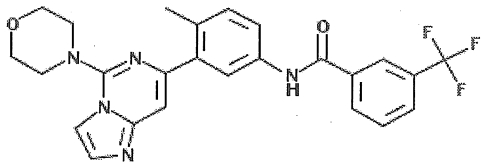
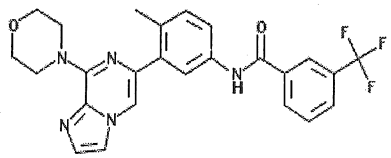
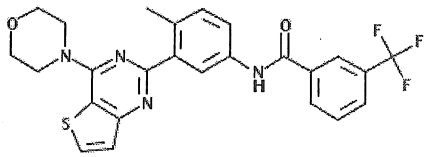
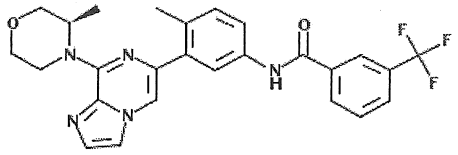
Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
93	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000802	0,000117	
94	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,005788	0,000489	
95	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,013459	0,001829	
96	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001241	0,000182	
97	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,009087	0,000998	
98	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,025693	0,001993	
99	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00117	0,00016	
100	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,004089	0,000522	
101	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002183	0,000253	
102	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,028046	0,003089	
103	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,018432	0,001947	
104	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,038535	0,005505	
106	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001708	0,000359	
107	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001688	0,000363	
108	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,006113	0,000778	
109	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,005035	0,000719	
110	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002185	0,000332	
111	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			0,000403
112	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002384	0,0005	
113	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001137	0,000465	
114	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001626	0,000285	
115	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,012797	0,000872	
116	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,010923	0,000735	

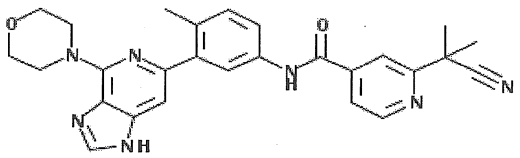
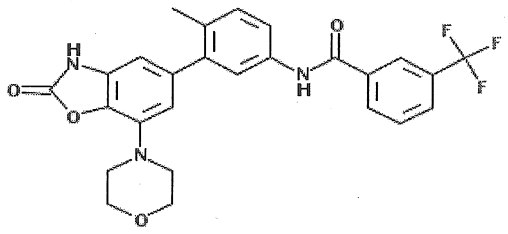
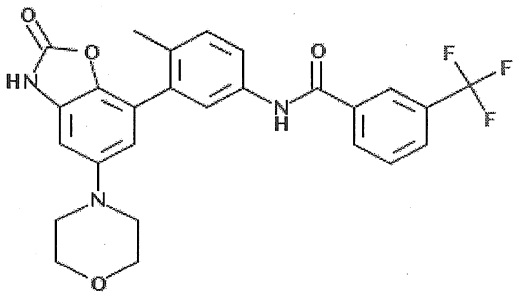
Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
117	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002035	0,000265	
118	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001003	0,000156	0,000308
119	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-			0,00027
120	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001214	0,000187	
121	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,004451	0,000599	
122	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003877	0,000606	
123	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,023164	0,004813	
124	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,082672	0,017977	
125	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,022327	0,006383	
126	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00107	0,000299	
127	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001667	0,00031	
128	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003782	0,000873	
129	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,013441	0,002331	
130	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00577	0,001005	
131	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000483	0,000119	
132	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002708	0,000457	
133	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,028875	0,001937	
134	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00364	0,000471	
135	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003957	0,000322	
136	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,004173	0,000503	
137	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003792	0,000527	
138	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003112	0,000652	
139	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002454	0,000491	

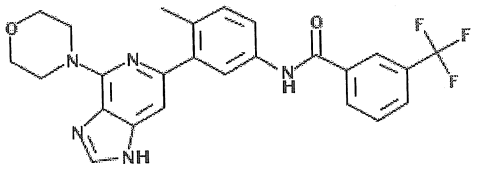
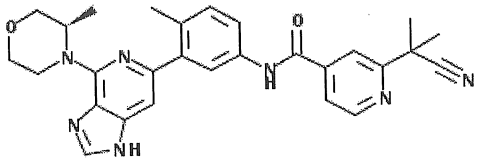
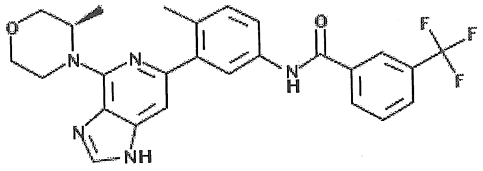
Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
140	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,0025	0,000483	
141	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,034633	0,005762	
142	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00223	0,000341	
143	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00998	0,002261	
144	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,013851	0,002686	
145	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003786	0,000676	
146	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001918	0,000219	
147	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000756	0,000103	
148	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001889	0,000285	
149	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002181	0,000273	
150	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003933	0,000562	
151	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,019733	0,002897	
152	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003295	0,000474	
153	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001023	0,000196	
154	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,007186	0,001095	
155	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003831	0,000361	
156	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002484	0,000415	
157	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,015761	0,002134	
158	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,008383	0,000835	
159	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002618	0,000366	
160	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,009738	0,00089	
161	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002648	0,000393	
162	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001835	0,000215	

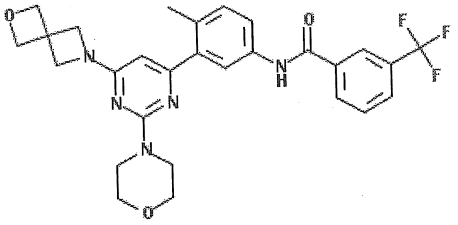
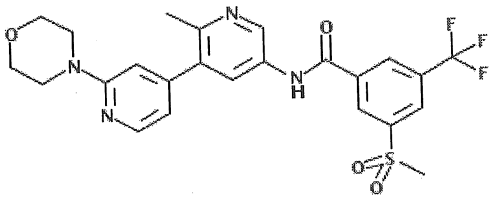
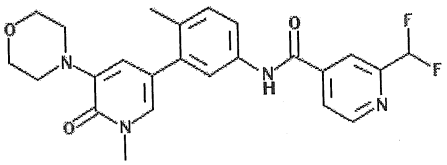
Ví dụ số	Cấu trúc	B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
163	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,00769	0,000818	
164	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001575	0,000255	
165	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003127	0,000416	
166	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,006933	0,000665	
167	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,106629	0,007674	
168	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,003139	0,000245	
169	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000775	0,00018	
170	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001278	0,000263	
171	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001254	0,000213	
172	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002908	0,000386	
173	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,0118	0,000853	
174	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,010049	0,002238	
175	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001542	0,00023	
176	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002474	0,000398	
177	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000706	0,000122	
178	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000862	0,000172	
179	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,000905	0,00016	
181	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002664	0,000493	
182	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,021222	0,002263	
184	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002202	0,000479	
185	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,001819	0,000269	
186	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,002242	0,000278	
189	-cấu trúc và tên nằm trong Ví dụ-	0,004735	0,000678	

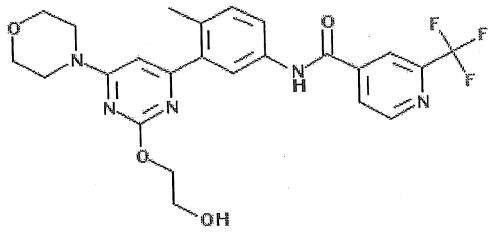
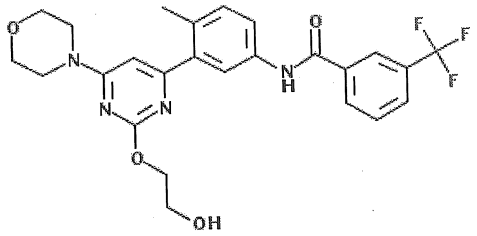
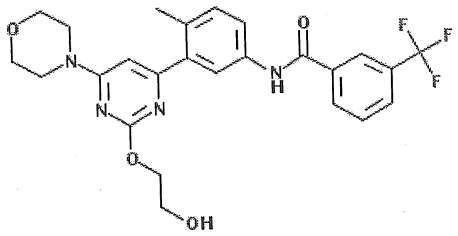
Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
191	- tên nằm trong Ví dụ-	0,009525	0,001426	
192	- nằm trong Ví dụ-	0,033857	0,002507	
193	- nằm trong Ví dụ-	0,105813	0,011051	
194	- nằm trong Ví dụ-	0,012407	0,002225	
196	- nằm trong Ví dụ-	0,002191	0,000403	0,000621
197	- nằm trong Ví dụ-	0,006733	0,001062	
198	- nằm trong Ví dụ-			0,000455
199	- nằm trong Ví dụ-			0,001292
200		0,001538	0,000205	
201		0,014467	0,001991	

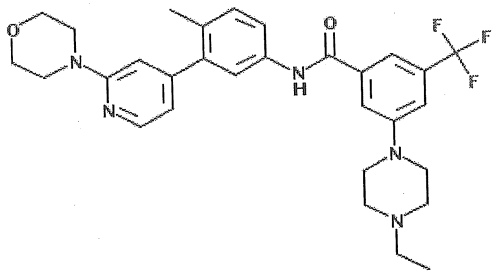
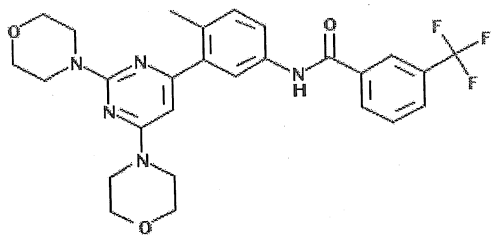
Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
202		0,000941	0,000155	
203		0,000389	0,000065	
204		0,000152	0,000039	
205		0,001286	0,000185	

Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
206		0,009218	0,001619	
207		0,001399	0,000225	
208		0,005048	0,001099	

Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
209		0,001067	0,000171	
210		0,022094	0,002729	
211		0,006261	0,000873	

Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
212				
214		0,00483	0,000547	
215		0,007267	0,000785	

Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
216				
217				
218				

Ví dụ số		B-Raf IC50	C-Raf FL IC50	C-Raf TR IC50
219		0,002834	0,000362	
220				

Dữ liệu ức chế Raf *in vitro* bổ sung được đưa ra trong ối với đã thể hiện trong các Ví dụ — tên ằm ợp chấ trong trước cũng nằm trong bảng này, dữ liệu liên kết trong khác với sự lặp lại của thử nghiệm tương ứng.

2.

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1	0,00030	0,00010
Ví dụ 2	0,00480	0,00180
Ví dụ 3	0,00050	0,00010

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 4	0,00130	0,00040
Ví dụ 5	0,00300	0,00070
Ví dụ 6	0,00130	0,00040
Ví dụ 7	0,00250	0,00110
Ví dụ 8	0,00090	0,00050
Ví dụ 9	0,00150	0,00090
Ví dụ 10	0,00030	0,00050
Ví dụ 11	0,00150	0,00060
Ví dụ 12	0,00180	0,00040
Ví dụ 13	0,00220	0,00050
Ví dụ 14	0,00200	0,00070
Ví dụ 15	0,00220	0,00060
Ví dụ 16	0,00150	0,00030
Ví dụ 17	0,00310	0,00080
Ví dụ 18	0,00050	0,00010
Ví dụ 19	0,00190	0,00060
Ví dụ 20	0,00200	0,00050
Ví dụ 21	0,00400	0,00090
Ví dụ 22	0,00070	0,00020
Ví dụ 23	0,00240	0,00060
Ví dụ 24	0,00140	0,00030
Ví dụ 25	0,00120	0,00040
Ví dụ 26	0,00220	0,00050
Ví dụ 27	0,00090	0,00010
Ví dụ 28	0,00060	0,00020
Ví dụ 29	0,00130	0,00040
Ví dụ 30	0,00080	0,00030
Ví dụ 31	0,00070	0,00020

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 32	0,00170	0,00050
Ví dụ 33	0,00050	0,00010
Ví dụ 34	0,00190	0,00030
Ví dụ 35	0,00350	0,00060
Ví dụ 36	0,00130	0,00050
Ví dụ 37	0,00080	0,00020
Ví dụ 38	0,00140	0,00030
Ví dụ 39	0,00080	0,00030
Ví dụ 40	0,00080	0,00020
Ví dụ 42	0,00160	0,00040
Ví dụ 43	0,00050	0,00010
Ví dụ 44	0,00290	0,00070
Ví dụ 45	0,00570	0,00120
Ví dụ 46	0,00210	0,00040
Ví dụ 47	0,00250	0,00040
Ví dụ 48	0,00140	0,00030
Ví dụ 49	0,00150	0,00040
Ví dụ 50	0,00110	0,00030
Ví dụ 51	0,00320	0,00070
Ví dụ 52	0,00090	0,00030
Ví dụ 53	0,00250	0,00070
Ví dụ 54	0,00310	0,00060
Ví dụ 55	0,00150	0,00040
Ví dụ 56	0,00100	0,00020
Ví dụ 57	0,00100	0,00020
Ví dụ 58	0,00890	0,00110
Ví dụ 59	0,00280	0,00040
Ví dụ 60	0,00730	0,00100

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 61	0,00230	0,00030
Ví dụ 62	0,00110	0,00020
Ví dụ 63	0,00210	0,00050
Ví dụ 64	0,00090	0,00080
Ví dụ 65	0,00110	0,00020
Ví dụ 66	0,00300	0,00070
Ví dụ 67	0,50000	0,07790
Ví dụ 68	0,00060	0,00010
Ví dụ 69	0,00210	0,00040
Ví dụ 70	0,20000	0,02400
Ví dụ 71	0,60000	0,08330
Ví dụ 72	0,60000	0,07800
Ví dụ 73	0,00190	0,00030
Ví dụ 74	0,00280	0,00040
Ví dụ 75	0,00040	0,00006
Ví dụ 76	0,00320	0,00080
Ví dụ 77	0,00060	0,00010
Ví dụ 78	0,00150	0,00020
Ví dụ 79	0,10000	0,02800
Ví dụ 80	0,03070	0,01010
Ví dụ 81	0,01400	0,00140
Ví dụ 82	0,01450	0,00180
Ví dụ 83	0,00250	0,00030
Ví dụ 84	0,00290	0,00120
Ví dụ 85	0,01090	0,00130
Ví dụ 86	0,00840	0,00110
Ví dụ 87	0,01270	0,00150
Ví dụ 88	0,03740	0,00380

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 89	25,00034	7,70000
Ví dụ 90	25,00034	25,00034
Ví dụ 91	18,60000	1,90000
Ví dụ 92	0,00060	0,00060
Ví dụ 93	0,00080	0,00030
Ví dụ 94	0,00580	0,00050
Ví dụ 95	0,01350	0,00180
Ví dụ 96	0,00120	0,00020
Ví dụ 97	0,00910	0,00100
Ví dụ 98	0,02570	0,00200
Ví dụ 99	0,00120	0,00020
Ví dụ 100	0,00410	0,00050
Ví dụ 101	0,00220	0,00030
Ví dụ 102	0,02800	0,00310
Ví dụ 103	0,01840	0,00190
Ví dụ 104	0,03850	0,00550
Ví dụ 106	0,00170	0,00040
Ví dụ 107	0,00170	0,00040
Ví dụ 108	0,00610	0,00080
Ví dụ 109	0,00500	0,00070
Ví dụ 110	0,00220	0,00030
Ví dụ 111	0,00050	0,00040
Ví dụ 112	0,00240	0,00050
Ví dụ 113	0,00110	0,00050
Ví dụ 114	0,00160	0,00030
Ví dụ 115	0,01280	0,00090
Ví dụ 116	0,01090	0,00070
Ví dụ 117	0,00230	0,00040

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 118	0,00070	0,00020
Ví dụ 119	0,00040	0,00030
Ví dụ 120	0,00120	0,00020
Ví dụ 121	0,00450	0,00060
Ví dụ 122	0,00390	0,00060
Ví dụ 123	0,02320	0,00480
Ví dụ 124	0,08270	0,01800
Ví dụ 125	0,02230	0,00640
Ví dụ 126	0,00110	0,00030
Ví dụ 127	0,00190	0,00040
Ví dụ 128	0,00380	0,00090
Ví dụ 129	0,01490	0,00360
Ví dụ 130	0,00580	0,00100
Ví dụ 131	0,00180	0,00050
Ví dụ 132	0,00270	0,00050
Ví dụ 133	0,02890	0,00190
Ví dụ 134	0,00240	0,00070
Ví dụ 135	0,00400	0,00030
Ví dụ 136	0,00420	0,00050
Ví dụ 137	0,00710	0,00070
Ví dụ 138	0,00470	0,00080
Ví dụ 139	0,00250	0,00050
Ví dụ 140	0,00250	0,00050
Ví dụ 141	0,04750	0,01020
Ví dụ 142	0,00220	0,00030
Ví dụ 143	0,01000	0,00230
Ví dụ 144	0,01390	0,00270
Ví dụ 145	0,00300	0,00060

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 146	0,00190	0,00020
Ví dụ 147	0,00100	0,00010
Ví dụ 148	0,00190	0,00030
Ví dụ 149	0,00220	0,00030
Ví dụ 150	0,00400	0,00060
Ví dụ 151	0,02000	0,00290
Ví dụ 152	0,00330	0,00050
Ví dụ 153	0,00100	0,00020
Ví dụ 154	0,00730	0,00110
Ví dụ 155	0,00390	0,00040
Ví dụ 156	0,00250	0,00040
Ví dụ 157	0,01580	0,00210
Ví dụ 158	0,00840	0,00080
Ví dụ 159	0,00260	0,00040
Ví dụ 160	0,01060	0,00090
Ví dụ 161	0,00290	0,00040
Ví dụ 162	0,00180	0,00020
Ví dụ 163	0,00570	0,00070
Ví dụ 164	0,00170	0,00030
Ví dụ 165	0,00310	0,00040
Ví dụ 166	0,00690	0,00070
Ví dụ 167	0,05340	0,00790
Ví dụ 168	0,00310	0,00020
Ví dụ 169	0,00080	0,00020
Ví dụ 170	0,00130	0,00030
Ví dụ 171	0,00130	0,00020
Ví dụ 172	0,00290	0,00040
Ví dụ 173	0,00920	0,00180

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 174	0,00690	0,00150
Ví dụ 175	0,00150	0,00020
Ví dụ 176	0,00250	0,00040
Ví dụ 177	0,00070	0,00010
Ví dụ 178	0,00090	0,00020
Ví dụ 179	0,00090	0,00020
Ví dụ 181	0,00270	0,00050
Ví dụ 182	0,02120	0,00230
Ví dụ 184	0,00310	0,00080
Ví dụ 185	0,00180	0,00030
Ví dụ 189	0,00470	0,00070
Ví dụ 190	0,00220	0,00030
Ví dụ 191	0,00540	0,00110
Ví dụ 192	0,03390	0,00250
Ví dụ 193	0,10000	0,01120
Ví dụ 194	0,01320	0,00220
Ví dụ 196	0,00150	0,00050
Ví dụ 197	0,00670	0,00110
Ví dụ 198	0,00080	0,00050
Ví dụ 199	0,00360	0,00130
Ví dụ 215	0,00730	0,00080
Ví dụ 222	0,00380	0,00040
Ví dụ 223	0,00220	0,00090
Ví dụ 224	0,00270	0,00090
Ví dụ 225	0,01230	0,00390
Ví dụ 226	0,00190	0,00070
Ví dụ 227	0,00180	0,00040
Ví dụ 228	0,00470	0,00110

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 229	0,00070	0,00030
Ví dụ 230	0,00140	0,00040
Ví dụ 231	0,00040	0,00010
Ví dụ 232	0,00080	0,00030
Ví dụ 233	0,00060	0,00020
Ví dụ 234	0,00100	0,00050
Ví dụ 235	0,00100	0,00030
Ví dụ 236	0,00160	0,00060
Ví dụ 237	0,00040	0,00020
Ví dụ 238	0,00090	0,00040
Ví dụ 239	0,00560	0,00210
Ví dụ 240	0,01530	0,00510
Ví dụ 241	0,00570	0,00200
Ví dụ 242	0,00390	0,00180
Ví dụ 243	0,00530	0,00270
Ví dụ 244	0,00760	0,00360
Ví dụ 245	0,00130	0,00060
Ví dụ 246	0,00120	0,00060
Ví dụ 247	0,00110	0,00060
Ví dụ 248	0,00120	0,00040
Ví dụ 249	0,03650	0,00360
Ví dụ 250	0,00310	0,00080
Ví dụ 251	0,00310	0,00050
Ví dụ 252	0,00310	0,00080
Ví dụ 253	0,00260	0,00070
Ví dụ 254	0,00180	0,00050
Ví dụ 255	0,00560	0,00200
Ví dụ 256	0,00180	0,00040

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 257	0,01000	0,00350
Ví dụ 258	0,00830	0,00220
Ví dụ 259	0,00310	0,00150
Ví dụ 260	0,00290	0,00080
Ví dụ 261	0,00180	0,00050
Ví dụ 262	0,00340	0,00100
Ví dụ 263	0,00900	0,00330
Ví dụ 264	0,00860	0,00240
Ví dụ 265	0,00450	0,00110
Ví dụ 266	0,00190	0,00050
Ví dụ 267	0,00110	0,00030
Ví dụ 268	0,00160	0,00060
Ví dụ 269	0,00240	0,00090
Ví dụ 270	0,00050	0,00020
Ví dụ 271	0,00070	0,00030
Ví dụ 272	0,00630	0,00270
Ví dụ 273	0,00270	0,00110
Ví dụ 274	0,00080	0,00040
Ví dụ 275	0,00050	0,00020
Ví dụ 276	0,00040	0,00020
Ví dụ 277	0,00100	0,00050
Ví dụ 278	0,00840	0,00240
Ví dụ 279	3,20000	0,80000
Ví dụ 280	0,00110	0,00040
Ví dụ 281	0,00630	0,00160
Ví dụ 282	0,05300	0,01780
Ví dụ 283	0,00600	0,00120
Ví dụ 284	0,00110	0,00040

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 285	0,20000	0,05190
Ví dụ 286	0,20000	0,05190
Ví dụ 287	0,01650	0,00400
Ví dụ 288	0,00600	0,00120
Ví dụ 289	0,01560	0,00380
Ví dụ 290	0,00600	0,00140
Ví dụ 291	0,00230	0,00040
Ví dụ 292	0,00380	0,00140
Ví dụ 293	0,03230	0,00660
Ví dụ 294	0,01080	0,00270
Ví dụ 295	0,00360	0,00060
Ví dụ 296	0,02470	0,00490
Ví dụ 297	0,01880	0,00360
Ví dụ 298	0,00390	0,00190
Ví dụ 299	0,00690	0,00270
Ví dụ 300	0,01460	0,00470
Ví dụ 301	0,00320	0,00090
Ví dụ 302	0,00060	0,00020
Ví dụ 303	0,10000	0,01440
Ví dụ 304	0,00090	0,00030
Ví dụ 306	0,00110	0,00060
Ví dụ 307	0,00060	0,00010
Ví dụ 308	0,00080	0,00020
Ví dụ 309	0,00920	0,00460
Ví dụ 310	0,00180	0,00070
Ví dụ 311	0,00240	0,00090
Ví dụ 312	0,00400	0,00110
Ví dụ 313	0,00700	0,00170

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 314	0,00600	0,00160
Ví dụ 315	0,00080	0,00030
Ví dụ 316	0,00310	0,00080
Ví dụ 317	0,00160	0,00050
Ví dụ 318	0,00330	0,00080
Ví dụ 319	0,00120	0,00040
Ví dụ 320	0,00170	0,00040
Ví dụ 321	0,02480	0,00850
Ví dụ 322	0,00110	0,00050
Ví dụ 323	0,01290	0,00280
Ví dụ 324	0,00740	0,00140
Ví dụ 325	0,30000	0,06230
Ví dụ 326	0,00370	0,00110
Ví dụ 327	0,00390	0,00100
Ví dụ 328	0,06240	0,01730
Ví dụ 329	1,10000	0,30000
Ví dụ 330	2,40000	1,30000
Ví dụ 331	0,00390	0,00040
Ví dụ 332	0,02320	0,00750
Ví dụ 333	0,01140	0,00150
Ví dụ 334	0,00230	0,00070
Ví dụ 335	0,00440	0,00200
Ví dụ 336	0,00550	0,00130
Ví dụ 337	0,01250	0,00610
Ví dụ 338	9,00000	6,40000
Ví dụ 339	0,00180	0,00070
Ví dụ 340	0,03640	0,00840
Ví dụ 341	0,00200	0,00050

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 344	0,00310	0,00050
Ví dụ 345	0,00160	0,00030
Ví dụ 346	0,00870	0,00160
Ví dụ 347	0,01870	0,00330
Ví dụ 348	0,00270	0,00080
Ví dụ 349	0,00620	0,00130
Ví dụ 350	0,00350	0,00040
Ví dụ 351	0,01950	0,00380
Ví dụ 352	0,00220	0,00040
Ví dụ 353	0,00120	0,00020
Ví dụ 354	0,00100	0,00020
Ví dụ 355	0,00250	0,00060
Ví dụ 356	0,00390	0,00080
Ví dụ 357	0,00340	0,00080
Ví dụ 358	0,00730	0,00080
Ví dụ 359	0,00550	0,00040
Ví dụ 360	0,00600	0,00130
Ví dụ 361	0,00280	0,00040
Ví dụ 362	0,00290	0,00040
Ví dụ 363	0,00380	0,00080
Ví dụ 364	0,00210	0,00050
Ví dụ 365	0,08590	0,01330
Ví dụ 366	0,10000	0,01670
Ví dụ 367	0,01260	0,00300
Ví dụ 368	0,01220	0,00250
Ví dụ 369	0,05310	0,01270
Ví dụ 371	0,00080	0,00020
Ví dụ 372	0,00070	0,00020

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 373	1,10000	0,20000
Ví dụ 374	3,40000	0,60000
Ví dụ 375	0,20000	0,04340
Ví dụ 376	2,80000	0,70000
Ví dụ 377	0,20000	0,06190
Ví dụ 379	0,00590	0,00140
Ví dụ 380	0,01250	0,00260
Ví dụ 381	0,10000	0,02550
Ví dụ 382	0,90000	0,30000
Ví dụ 383	2,80000	0,20000
Ví dụ 384	2,80000	0,20000
Ví dụ 389	0,06420	0,01410
Ví dụ 390	0,00540	0,00140
Ví dụ 391	0,01230	0,00450
Ví dụ 392	0,01530	0,00390
Ví dụ 393	0,00460	0,00130
Ví dụ 394	0,00360	0,00100
Ví dụ 395	0,00980	0,00220
Ví dụ 396	0,01080	0,00500
Ví dụ 397	0,01000	0,00340
Ví dụ 398	0,00840	0,00310
Ví dụ 399	0,04270	0,01480
Ví dụ 400	0,03510	0,00330
Ví dụ 401	0,10000	0,01150
Ví dụ 402	0,10000	0,01230
Ví dụ 403	0,06200	0,01020
Ví dụ 404	0,00430	0,00120
Ví dụ 405	0,00450	0,00130

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 406	0,00130	0,00040
Ví dụ 407	0,00140	0,00050
Ví dụ 408	0,00680	0,00260
Ví dụ 409	0,00170	0,00030
Ví dụ 410	0,00200	0,00040
Ví dụ 411	3,10000	4,70000
Ví dụ 412	0,00080	0,00020
Ví dụ 413	0,00040	0,00009
Ví dụ 414	0,00140	0,00030
Ví dụ 415	10,10000	6,20000
Ví dụ 416	1,10000	0,20000
Ví dụ 417	0,00310	0,00060
Ví dụ 418	0,00350	0,00090
Ví dụ 419	0,00430	0,00120
Ví dụ 420	3,60000	5,50000
Ví dụ 421	0,00100	0,00020
Ví dụ 422	0,00370	0,00090
Ví dụ 423	0,00600	0,00190
Ví dụ 424	0,05040	0,01430
Ví dụ 425	0,00260	0,00040
Ví dụ 426	0,00240	0,00070
Ví dụ 427	0,00600	0,00120
Ví dụ 428	0,01010	0,00330
Ví dụ 429	0,03370	0,00670
Ví dụ 430	0,00160	0,00060
Ví dụ 431	0,00370	0,00110
Ví dụ 432	0,09900	0,02320
Ví dụ 433	0,20000	0,05580

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 435	0,00240	0,00070
Ví dụ 436	0,00380	0,00090
Ví dụ 437	0,01540	0,00490
Ví dụ 438	0,02760	0,00570
Ví dụ 439	0,00630	0,00270
Ví dụ 440	0,09390	0,02250
Ví dụ 441	0,03320	0,00930
Ví dụ 442	0,06870	0,02020
Ví dụ 443	0,00620	0,00170
Ví dụ 444	0,04480	0,01460
Ví dụ 445	0,01200	0,00570
Ví dụ 446	0,10000	0,02910
Ví dụ 451	0,08370	0,01410
Ví dụ 452	0,00230	0,00050
Ví dụ 453	0,00430	0,00110
Ví dụ 454	0,00190	0,00050
Ví dụ 455	0,00280	0,00070
Ví dụ 456	0,00330	0,00080
Ví dụ 457	0,03050	0,00630
Ví dụ 460	0,01590	0,00310
Ví dụ 461	0,01100	0,00210
Ví dụ 462	0,00370	0,00070
Ví dụ 464	0,01680	0,00210
Ví dụ 465	0,10000	0,01500
Ví dụ 466	0,00550	0,00140
Ví dụ 467	0,01210	0,00240
Ví dụ 469	0,00310	0,00060
Ví dụ 470	0,00450	0,00100

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 471	0,00100	0,00020
Ví dụ 472	0,00210	0,00050
Ví dụ 473	0,01210	0,00370
Ví dụ 474	0,00220	0,00060
Ví dụ 475	0,00080	0,00010
Ví dụ 476	0,00060	0,00010
Ví dụ 477	0,00040	0,00020
Ví dụ 478	0,00250	0,00040
Ví dụ 479	0,00180	0,00030
Ví dụ 480	0,00060	0,00010
Ví dụ 481	0,00120	0,00030
Ví dụ 482	0,00060	0,00020
Ví dụ 483	0,00350	0,00090
Ví dụ 484	0,00040	0,00010
Ví dụ 485	0,00110	0,00040
Ví dụ 486	0,00110	0,00030
Ví dụ 487	0,00280	0,00080
Ví dụ 488	0,00190	0,00040
Ví dụ 489	0,00240	0,00080
Ví dụ 490	0,00250	0,00040
Ví dụ 491	0,00210	0,00040
Ví dụ 492	0,00300	0,00050
Ví dụ 493	0,00410	0,00080
Ví dụ 494	0,01680	0,00370
Ví dụ 495	0,00450	0,00100
Ví dụ 496	0,00090	0,00020
Ví dụ 497	0,00280	0,00050
Ví dụ 498	0,00570	0,00070

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 499	0,02190	0,00350
Ví dụ 500	0,00560	0,00130
Ví dụ 501	0,03220	0,00830
Ví dụ 502	0,02000	0,00540
Ví dụ 503	0,20000	0,06250
Ví dụ 504	0,02100	0,00530
Ví dụ 505	0,00580	0,00140
Ví dụ 506	0,00180	0,00040
Ví dụ 507	0,02060	0,00420
Ví dụ 508	0,00780	0,00270
Ví dụ 509	0,01730	0,00380
Ví dụ 510	0,00750	0,00140
Ví dụ 511	0,00640	0,00130
Ví dụ 512	0,05980	0,01560
Ví dụ 513	0,00240	0,00070
Ví dụ 514	0,00110	0,00040
Ví dụ 515	0,00450	0,00110
Ví dụ 516	0,01770	0,00650
Ví dụ 517	0,00120	0,00040
Ví dụ 518	0,07900	0,03710
Ví dụ 519	0,00060	0,00010
Ví dụ 520	0,00210	0,00050
Ví dụ 521		
Ví dụ 522	0,00250	0,00060
Ví dụ 523	0,00370	0,00080
Ví dụ 524	0,04120	0,01360
Ví dụ 525	0,00380	0,00070
Ví dụ 526	0,04970	0,00940

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 527	0,00560	0,00100
Ví dụ 528	0,01520	0,00400
Ví dụ 529	0,07610	0,02620
Ví dụ 530	0,05130	0,01650
Ví dụ 531	0,00500	0,00080
Ví dụ 532	0,00770	0,00120
Ví dụ 533	0,00440	0,00060
Ví dụ 534	0,00600	0,00110
Ví dụ 535	0,04550	0,00410
Ví dụ 536		
Ví dụ 537	0,00440	0,00060
Ví dụ 538	0,00120	0,00030
Ví dụ 539	0,00280	0,00080
Ví dụ 540	0,01260	0,00220
Ví dụ 541	0,00550	0,00090
Ví dụ 542	0,00770	0,00170
Ví dụ 543	0,01690	0,00310
Ví dụ 544	0,00640	0,00130
Ví dụ 540	0,01250	0,00210
Ví dụ 541	0,00290	0,00070
Ví dụ 542	0,00360	0,00070
Ví dụ 543	0,00740	0,00130
Ví dụ 544	0,00310	0,00050
Ví dụ 545	0,01650	0,00390
Ví dụ 546	0,00500	0,00080
Ví dụ 547	0,00100	0,00030
Ví dụ 548	0,00110	0,00030
Ví dụ 549	0,00210	0,00050

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 550	0,00120	0,00040
Ví dụ 551	0,00120	0,00050
Ví dụ 552	0,00300	0,00080
Ví dụ 553	0,00120	0,00040
Ví dụ 554	0,00120	0,00050
Ví dụ 555	0,00300	0,00080
Ví dụ 556	0,00390	0,00150
Ví dụ 557	0,00540	0,00220
Ví dụ 558	0,00210	0,00070
Ví dụ 559	0,00090	0,00030
Ví dụ 560	0,00100	0,00030
Ví dụ 561	0,00030	0,00010
Ví dụ 562	0,00060	0,00020
Ví dụ 563	0,00060	0,00020
Ví dụ 564	0,00130	0,00040
Ví dụ 565	0,00130	0,00040
Ví dụ 566	0,00070	0,00020
Ví dụ 567	0,00200	0,00080
Ví dụ 568	0,00070	0,00020
Ví dụ 569	0,00280	0,00080
Ví dụ 570	0,00080	0,00030
Ví dụ 571	0,00250	0,00080
Ví dụ 572	0,00380	0,00100
Ví dụ 573	0,00080	0,00020
Ví dụ 574	0,00220	0,00080
Ví dụ 575	0,00290	0,00090
Ví dụ 576	0,00350	0,00110
Ví dụ 577	0,00060	0,00020

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 578	0,00080	0,00020
Ví dụ 579	0,00060	0,00020
Ví dụ 580	0,00050	0,00010
Ví dụ 581	0,00220	0,00070
Ví dụ 582	0,00080	0,00020
Ví dụ 583	0,00130	0,00030
Ví dụ 584	0,00120	0,00030
Ví dụ 585	0,00140	0,00040
Ví dụ 586	0,00100	0,00020
Ví dụ 587	0,00110	0,00030
Ví dụ 588	0,00220	0,00070
Ví dụ 589	0,00150	0,00040
Ví dụ 590	0,00090	0,00020
Ví dụ 591	0,00210	0,00060
Ví dụ 592	0,00070	0,00020
Ví dụ 593	0,00060	0,00020
Ví dụ 594	0,00080	0,00020
Ví dụ 595	0,00060	0,00020
Ví dụ 596	0,00130	0,00030
Ví dụ 597	0,00050	0,00020
Ví dụ 598	0,00110	0,00050
Ví dụ 599	0,00050	0,00020
Ví dụ 600	0,00080	0,00030
Ví dụ 601	0,00110	0,00030
Ví dụ 602	0,00120	0,00030
Ví dụ 603	0,00270	0,00090
Ví dụ 604	0,00230	0,00060
Ví dụ 605	0,00270	0,00100

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 606	0,00350	0,00130
Ví dụ 607	0,00470	0,00150
Ví dụ 608	0,00490	0,00200
Ví dụ 609	0,00090	0,00030
Ví dụ 610	0,00450	0,00150
Ví dụ 611	0,00130	0,00050
Ví dụ 612	0,00180	0,00070
Ví dụ 613	0,01000	0,00360
Ví dụ 614	0,00420	0,00290
Ví dụ 615	0,01230	0,00860
Ví dụ 616	0,00160	0,00040
Ví dụ 617	0,00350	0,00100
Ví dụ 618	0,00500	0,00440
Ví dụ 619	0,00160	0,00050
Ví dụ 620	0,00190	0,00050
Ví dụ 621	0,00260	0,00070
Ví dụ 622	0,00490	0,00120
Ví dụ 623	0,05670	0,00930
Ví dụ 624	0,00470	0,00150
Ví dụ 625	0,07680	0,01260
Ví dụ 626	0,01400	0,00380
Ví dụ 627	0,00370	0,00110
Ví dụ 628	0,00180	0,00040
Ví dụ 629	0,00120	0,00040
Ví dụ 630	0,00290	0,00080
Ví dụ 631	0,00270	0,00080
Ví dụ 632	0,00750	0,00180
Ví dụ 633	0,00720	0,00220

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 634	0,01710	0,00360
Ví dụ 635	0,01880	0,00660
Ví dụ 636	0,00130	0,00040
Ví dụ 637	0,02490	0,00550
Ví dụ 638	0,00960	0,00210
Ví dụ 639	0,00730	0,00140
Ví dụ 640	0,00540	0,00110
Ví dụ 641	0,00270	0,00070
Ví dụ 642	0,00140	0,00040
Ví dụ 643	0,00130	0,00030
Ví dụ 644	0,00290	0,00090
Ví dụ 645	0,05340	0,00790
Ví dụ 646	0,00840	0,00310
Ví dụ 647	0,00530	0,00150
Ví dụ 648	0,00450	0,00120
Ví dụ 649	0,00460	0,00120
Ví dụ 650	0,00470	0,00070
Ví dụ 651	0,00690	0,00070
Ví dụ 652	0,00670	0,00050
Ví dụ 653	0,00310	0,00040
Ví dụ 654	0,00170	0,00040
Ví dụ 655	0,00220	0,00030
Ví dụ 656	0,00100	0,00030
Ví dụ 657	0,00110	0,00030
Ví dụ 658	0,00310	0,00020
Ví dụ 659	0,00070	0,00010
Ví dụ 660		
Ví dụ 661	0,00430	0,00090

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 662	0,00390	0,00130
Ví dụ 663	0,00920	0,00210
Ví dụ 664	0,00290	0,00060
Ví dụ 665	0,00670	0,00210
Ví dụ 666	0,00780	0,00240
Ví dụ 667	0,00340	0,00110
Ví dụ 668	0,00410	0,00120
Ví dụ 669	0,01000	0,00250
Ví dụ 670	0,00280	0,00090
Ví dụ 671	0,02550	0,00680
Ví dụ 672	0,01580	0,00350
Ví dụ 673	0,00630	0,00270
Ví dụ 674	0,00370	0,00100
Ví dụ 675	0,00490	0,00140
Ví dụ 676	0,00240	0,00070
Ví dụ 677	0,01270	0,00460
Ví dụ 678	0,00640	0,00210
Ví dụ 679	0,00810	0,00270
Ví dụ 680	0,01460	0,00400
Ví dụ 681	0,00310	0,00100
Ví dụ 682	0,00690	0,00220
Ví dụ 683	0,01120	0,00300
Ví dụ 684	0,00290	0,00030
Ví dụ 685	0,02140	0,00190
Ví dụ 686	0,00170	0,00020
Ví dụ 687	0,00080	0,00020
Ví dụ 691	0,02380	0,00320
Ví dụ 694	0,00100	0,00040

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 695	0,00400	0,00160
Ví dụ 696	0,00240	0,00100
Ví dụ 697	0,00100	0,00040
Ví dụ 698	0,00070	0,00020
Ví dụ 699	0,00170	0,00070
Ví dụ 700	0,00120	0,00040
Ví dụ 701	0,00130	0,00030
Ví dụ 702	0,00300	0,00130
Ví dụ 703	0,00130	0,00040
Ví dụ 704	0,00002	0,00008
Ví dụ 705	0,00410	0,00140
Ví dụ 706	0,00080	0,00030
Ví dụ 707	0,00190	0,00070
Ví dụ 708	0,00050	0,00010
Ví dụ 709	0,00340	0,00130
Ví dụ 710	0,00400	0,00160
Ví dụ 711	0,00560	0,00260
Ví dụ 712	0,01210	0,00640
Ví dụ 713	0,00250	0,00140
Ví dụ 714	0,00250	0,00090
Ví dụ 716	0,00130	0,00060
Ví dụ 717	0,00290	0,00080
Ví dụ 718	0,00840	0,00230
Ví dụ 719	0,00200	0,00050
Ví dụ 720	0,02320	0,00490
Ví dụ 721	0,00330	0,00090
Ví dụ 722	0,00160	0,00040
Ví dụ 723	0,03480	0,00680

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 724	0,02050	0,00480
Ví dụ 725	0,00420	0,00120
Ví dụ 726	0,00900	0,00220
Ví dụ 727	0,00850	0,00270
Ví dụ 728	0,00440	0,00080
Ví dụ 729	0,01770	0,00290
Ví dụ 730	0,02720	0,00750
Ví dụ 731	0,00440	0,00150
Ví dụ 732	0,00220	0,00060
Ví dụ 733	0,00080	0,00030
Ví dụ 734	0,00690	0,00180
Ví dụ 735	0,00430	0,00050
Ví dụ 736	0,04780	0,00730
Ví dụ 737	0,01790	0,00540
Ví dụ 738	0,03320	0,01070
Ví dụ 739	0,00410	0,00140
Ví dụ 740	0,00210	0,00030
Ví dụ 741	0,00510	0,00120
Ví dụ 742	0,03860	0,00460
Ví dụ 743	0,00370	0,00080
Ví dụ 744	0,04270	0,00620
Ví dụ 745	0,00360	0,00070
Ví dụ 746	0,00460	0,00120
Ví dụ 747	0,01900	0,00300
Ví dụ 748	0,00190	0,00040
Ví dụ 749	0,00190	0,00050
Ví dụ 750	0,02240	0,00380
Ví dụ 751	0,00140	0,00040

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 752	0,00180	0,00040
Ví dụ 753	0,03090	0,00670
Ví dụ 754	0,00340	0,00100
Ví dụ 755	0,01780	0,00720
Ví dụ 756	0,00420	0,00150
Ví dụ 757	0,00140	0,00040
Ví dụ 758	0,00280	0,00120
Ví dụ 759	0,01150	0,00470
Ví dụ 760	0,01130	0,00330
Ví dụ 761	0,00090	0,00020
Ví dụ 762	0,00070	0,00020
Ví dụ 763	0,00110	0,00020
Ví dụ 764	0,00340	0,00080
Ví dụ 765	0,00100	0,00020
Ví dụ 766	0,00180	0,00050
Ví dụ 767	0,04740	0,01210
Ví dụ 768	0,01110	0,00280
Ví dụ 769	0,01020	8,00000
Ví dụ 770	0,00530	0,00130
Ví dụ 771	0,00250	0,00080
Ví dụ 772	0,00190	0,00060
Ví dụ 773	0,00170	0,00040
Ví dụ 774		
Ví dụ 775	0,02000	0,00460
Ví dụ 776	25,00034	10,60000
Ví dụ 777	0,00020	0,00008
Ví dụ 778	0,00230	0,00090
Ví dụ 779	0,00220	0,00070

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 780	0,00210	0,00080
Ví dụ 781	0,01080	0,00270
Ví dụ 782	0,02230	0,00650
Ví dụ 783	0,00630	0,00210
Ví dụ 784	0,20000	0,05100
Ví dụ 785	0,00750	0,00310
Ví dụ 786	0,01490	0,00340
Ví dụ 787	0,00550	0,00170
Ví dụ 788	0,20000	0,03800
Ví dụ 789		
Ví dụ 790	0,00350	0,00130
Ví dụ 791	0,01140	0,00260
Ví dụ 792	0,00170	0,00030
Ví dụ 793	0,00130	0,00030
Ví dụ 794	0,00260	0,00080
Ví dụ 795	0,00180	0,00090
Ví dụ 796	0,00070	0,00020
Ví dụ 797	0,02470	0,00790
Ví dụ 798	0,00110	0,00050
Ví dụ 799	0,00150	0,00040
Ví dụ 800	0,00200	0,00080
Ví dụ 801	0,00300	0,00090
Ví dụ 802	0,00310	0,00100
Ví dụ 803	0,00190	0,00090
Ví dụ 804	0,00080	0,00030
Ví dụ 805	0,00040	0,00020
Ví dụ 806	0,00110	0,00060
Ví dụ 807	0,00880	0,00280

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 810	0,00140	0,00030
Ví dụ 811	0,00630	0,00090
Ví dụ 813	0,00270	0,00030
Ví dụ 814	0,03210	0,00310
Ví dụ 815	0,10000	0,00900
Ví dụ 816	0,01740	0,00160
Ví dụ 817	0,20000	0,01320
Ví dụ 818	0,01840	0,00110
Ví dụ 820	0,00140	0,00010
Ví dụ 821	0,00380	0,00040
Ví dụ 822	0,00770	0,00070
Ví dụ 823	0,00940	0,00090
Ví dụ 824	0,00040	0,00007
Ví dụ 825	0,00130	0,00020
Ví dụ 826	0,00500	0,00110
Ví dụ 827	0,00140	0,00020
Ví dụ 828	0,00100	0,00020
Ví dụ 829	0,00020	0,00004
Ví dụ 830	0,00060	0,00010
Ví dụ 831	0,00150	0,00020
Ví dụ 832	1,40000	0,20000
Ví dụ 833	0,00170	0,00020
Ví dụ 834	0,00060	0,00020
Ví dụ 835	0,00210	0,00060
Ví dụ 836	0,00310	0,00040
Ví dụ 837	0,00020	0,00010
Ví dụ 838	0,00090	0,00030
Ví dụ 839	0,00090	0,00030

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 840	0,00060	0,00020
Ví dụ 841	0,00170	0,00040
Ví dụ 842	0,00130	0,00030
Ví dụ 843	0,00080	0,00020
Ví dụ 844	0,00170	0,00020
Ví dụ 845	0,00090	0,00030
Ví dụ 846	0,00060	0,00020
Ví dụ 847	0,00020	0,00004
Ví dụ 848	0,00040	0,00010
Ví dụ 849	0,00380	0,00090
Ví dụ 850	0,00060	0,00020
Ví dụ 851	0,00090	0,00030
Ví dụ 852	0,00070	0,00020
Ví dụ 853	0,00240	0,00070
Ví dụ 854	0,00080	0,00010
Ví dụ 855	0,00230	0,00040
Ví dụ 856	0,00550	0,00100
Ví dụ 857	0,00040	0,00008
Ví dụ 858	0,02210	0,00270
Ví dụ 860	0,01160	0,00070
Ví dụ 861	0,00250	0,00060
Ví dụ 862	0,00090	0,00030
Ví dụ 863	0,00280	0,00060
Ví dụ 864	0,07020	0,02400
Ví dụ 865	3,70000	7,90000
Ví dụ 866	0,00760	0,00200
Ví dụ 867	0,00140	0,00020
Ví dụ 868	0,00130	0,00030

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 869	0,00130	0,00020
Ví dụ 870	0,00750	0,00150
Ví dụ 871	0,00060	0,00010
Ví dụ 873	0,00280	0,00050
Ví dụ 874	0,01970	0,00340
Ví dụ 875	0,00660	0,00160
Ví dụ 876	0,00240	0,00040
Ví dụ 877	0,00650	0,00140
Ví dụ 878	0,10000	0,01960
Ví dụ 879	0,00610	0,00120
Ví dụ 880	0,00320	0,00060
Ví dụ 881	0,03260	0,00570
Ví dụ 882	0,00810	0,00150
Ví dụ 883	0,00170	0,00040
Ví dụ 884	0,01970	0,00340
Ví dụ 885	0,01230	0,00270
Ví dụ 886	0,00760	0,00060
Ví dụ 887	1,30000	0,10000
Ví dụ 888	0,00160	0,00040
Ví dụ 889	0,00330	0,00060
Ví dụ 899	0,00187	0,00048
Ví dụ 900	0,00317	0,00078
Ví dụ 901	0,00085	0,00021
Ví dụ 902	0,00337	0,00070
Ví dụ 903	0,00364	0,00082
Ví dụ 904	0,00201	0,00047
Ví dụ 905	0,00233	0,00058
Ví dụ 906	0,00945	0,00238

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 907	0,00443	0,00094
Ví dụ 908	0,00688	0,00253
Ví dụ 909	0,00156	0,00032
Ví dụ 910	0,00509	0,00102
Ví dụ 911	0,00358	0,00120
Ví dụ 912	0,00225	0,00065
Ví dụ 913	0,00216	0,00069
Ví dụ 914	0,00195	0,00070
Ví dụ 915	0,00111	0,00045
Ví dụ 916	0,00131	0,00039
Ví dụ 917	0,00080	0,00091
Ví dụ 918	0,00117	0,00037
Ví dụ 919	0,00411	0,00088
Ví dụ 920	0,00885	0,00199
Ví dụ 921	0,00773	0,00182
Ví dụ 923	0,00546	0,00107
Ví dụ 924	0,05773	0,01099
Ví dụ 925	0,01218	0,00223
Ví dụ 926	0,00213	0,00047
Ví dụ 927	0,00791	0,00353
Ví dụ 928	0,00190	0,00055
Ví dụ 929	0,00105	0,00033
Ví dụ 930	0,00103	0,00031
Ví dụ 931	0,00270	0,00077
Ví dụ 932	0,00689	0,00183
Ví dụ 933	0,00078	0,00022
Ví dụ 934	0,00420	0,00120
Ví dụ 935	0,00204	0,00058

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 936	0,00755	0,00169
Ví dụ 937	0,00453	0,00197
Ví dụ 938	0,00236	0,00077
Ví dụ 939	0,01532	0,00684
Ví dụ 940	0,00481	0,00133
Ví dụ 941	0,00228	0,00067
Ví dụ 942	0,00217	0,00059
Ví dụ 943	0,00951	0,00269
Ví dụ 944	0,00389	0,00153
Ví dụ 945	0,00135	0,00053
Ví dụ 946	0,00236	0,00096
Ví dụ 947	0,00176	0,00061
Ví dụ 948	0,00233	0,00064
Ví dụ 949	0,00363	0,00138
Ví dụ 950	0,00047	0,00021
Ví dụ 951	0,00031	0,00011
Ví dụ 952	0,00198	0,00071
Ví dụ 953	0,00333	0,00136
Ví dụ 954	0,00730	0,00243
Ví dụ 955	0,01815	0,00801
Ví dụ 956	0,00294	0,00116
Ví dụ 957	0,00623	0,00241
Ví dụ 958	0,00915	0,00345
Ví dụ 959	0,01940	0,00629
Ví dụ 960	0,00266	0,00118
Ví dụ 961	0,00183	0,00070
Ví dụ 962	0,01543	0,00392
Ví dụ 963	0,00288	0,00104

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 964	0,00813	0,00317
Ví dụ 965	0,00187	0,00071
Ví dụ 966	0,00135	0,00052
Ví dụ 967	0,00574	0,00215
Ví dụ 968	0,00372	0,00098
Ví dụ 969	0,01803	0,00498
Ví dụ 970	0,00879	0,00234
Ví dụ 971	0,00827	0,00255
Ví dụ 972	0,03704	0,01184
Ví dụ 973	0,01575	0,00560
Ví dụ 974	0,00278	0,00095
Ví dụ 975	0,00181	0,00078
Ví dụ 976		
Ví dụ 977	0,00421	0,00177
Ví dụ 978	0,00186	0,00074
Ví dụ 979	0,01358	0,00624
Ví dụ 980	0,00199	0,00078
Ví dụ 981	0,00765	0,00317
Ví dụ 982	0,00244	0,00110
Ví dụ 983	0,00299	0,00143
Ví dụ 984	0,00228	0,00051
Ví dụ 985	0,00201	0,00060
Ví dụ 986	0,00083	0,00028
Ví dụ 987	0,00263	0,00080
Ví dụ 988	0,00583	0,00097
Ví dụ 989	0,00196	0,00056
Ví dụ 990	0,00541	0,00200
Ví dụ 991	0,00236	0,00076

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 992	0,00163	0,00097
Ví dụ 993	0,00966	0,00249
Ví dụ 994	0,00193	0,00066
Ví dụ 997	0,00200	0,00044
Ví dụ 998	0,00300	0,00070
Ví dụ 999	0,00091	0,00019
Ví dụ 1000	0,00215	0,00051
Ví dụ 1001	0,00136	0,00031
Ví dụ 1002	0,00175	0,00041
Ví dụ 1003	0,00412	0,00116
Ví dụ 1004	0,08356	0,01395
Ví dụ 1006	0,00397	0,00114
Ví dụ 1007	0,00538	0,00114
Ví dụ 1008	0,01330	0,00277
Ví dụ 1009	0,01482	0,00263
Ví dụ 1010	0,02889	0,00447
Ví dụ 1011	0,02447	0,00381
Ví dụ 1012	0,07063	0,01867
Ví dụ 1013	0,00979	0,00199
Ví dụ 1014	0,01277	0,00243
Ví dụ 1015	0,02946	0,00497
Ví dụ 1016	0,00227	0,00070
Ví dụ 1017	0,00098	0,00035
Ví dụ 1018	0,00176	0,00057
Ví dụ 1019	0,00111	0,00038
Ví dụ 1020	0,00772	0,00220
Ví dụ 1021	0,00260	0,00069
Ví dụ 1022	0,00149	0,00037

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1023	0,00232	0,00118
Ví dụ 1024	0,00510	0,00104
Ví dụ 1025	0,01273	0,00197
Ví dụ 1026	0,01294	0,00290
Ví dụ 1027	0,00848	0,00179
Ví dụ 1028	0,00411	0,00160
Ví dụ 1029	0,00327	0,00156
Ví dụ 1030	0,00249	0,00091
Ví dụ 1031	0,00092	0,00023
Ví dụ 1032	0,00275	0,00076
Ví dụ 1033	0,00208	0,00059
Ví dụ 1034	0,00159	0,00046
Ví dụ 1036	0,00054	0,00015
Ví dụ 1037	0,00107	0,00030
Ví dụ 1038	0,00286	0,00045
Ví dụ 1039	0,00504	0,00096
Ví dụ 1040	0,00435	0,00068
Ví dụ 1041	0,00572	0,00074
Ví dụ 1042	0,04056	0,00504
Ví dụ 1043	0,02279	0,00371
Ví dụ 1044	0,03061	0,00467
Ví dụ 1045	0,03291	0,00818
Ví dụ 1046	0,06840	0,01062
Ví dụ 1047	0,00395	0,00051
Ví dụ 1048	0,00155	0,00028
Ví dụ 1049	0,00769	0,00114
Ví dụ 1050	0,00131	0,00026
Ví dụ 1051	0,00819	0,00104

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1052	0,00824	0,00148
Ví dụ 1053	0,00086	0,00020
Ví dụ 1054	0,00118	0,00033
Ví dụ 1055	0,00117	0,00038
Ví dụ 1056	0,01118	0,00219
Ví dụ 1057	0,00412	0,00081
Ví dụ 1058	0,01075	0,00177
Ví dụ 1059	0,00384	0,00085
Ví dụ 1060	0,00393	0,00095
Ví dụ 1061	0,00305	0,00065
Ví dụ 1062	0,00098	0,00025
Ví dụ 1063	0,00148	0,00025
Ví dụ 1064	0,00065	0,00018
Ví dụ 1065	0,00053	0,00018
Ví dụ 1066	0,00058	0,00021
Ví dụ 1067	0,00060	0,00027
Ví dụ 1068	0,00072	0,00014
Ví dụ 1069	0,00264	0,00053
Ví dụ 1070	0,00241	0,00073
Ví dụ 1071	0,00208	0,00086
Ví dụ 1072	0,00174	0,00041
Ví dụ 1073	0,00299	0,00055
Ví dụ 1074	0,00186	0,00057
Ví dụ 1075	0,68224	0,12035
Ví dụ 1076	0,00231	0,00039
Ví dụ 1077	0,00085	0,00046
Ví dụ 1078	0,00067	0,00079
Ví dụ 1079	0,00464	0,00117

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1080	0,01286	0,00242
Ví dụ 1081	0,00643	0,00201
Ví dụ 1082	0,05816	0,01047
Ví dụ 1083	0,03519	0,00540
Ví dụ 1084	0,02330	0,00339
Ví dụ 1085	0,10763	0,02762
Ví dụ 1086	0,02068	0,00329
Ví dụ 1087	0,02651	0,00523
Ví dụ 1088	0,00406	0,00112
Ví dụ 1089	0,07138	0,02035
Ví dụ 1090	0,05109	0,01271
Ví dụ 1091	1,11486	0,29498
Ví dụ 1092	0,03491	0,00506
Ví dụ 1093	0,00658	0,00090
Ví dụ 1094	0,00384	0,00082
Ví dụ 1095	0,00111	0,00027
Ví dụ 1096	0,00200	0,00045
Ví dụ 1097	0,00332	0,00096
Ví dụ 1098	0,00575	0,00117
Ví dụ 1099	0,01883	0,00317
Ví dụ 1100	0,00389	0,00068
Ví dụ 1101	0,01370	0,00264
Ví dụ 1102	0,00445	0,00085
Ví dụ 1103	0,00670	0,00144
Ví dụ 1104	0,00764	0,00143
Ví dụ 1105	0,00562	0,00119
Ví dụ 1106	0,00859	0,00182
Ví dụ 1107	0,01345	0,00175

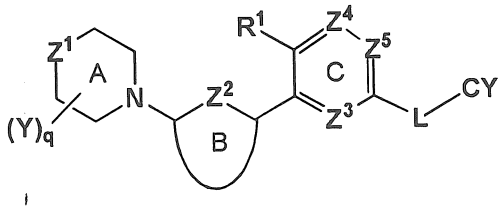
Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1108	0,02035	0,00278
Ví dụ 1109	0,00802	0,00145
Ví dụ 1110	0,00482	0,00075
Ví dụ 1111	0,00209	0,00036
Ví dụ 1112	0,00083	0,00024
Ví dụ 1113	0,00132	0,00037
Ví dụ 1114	0,00314	0,00068
Ví dụ 1115	0,00065	0,00019
Ví dụ 1116	0,00082	0,00022
Ví dụ 1117	0,00131	0,00030
Ví dụ 1118	0,00102	0,00030
Ví dụ 1119	0,00200	0,00035
Ví dụ 1120	0,00163	0,00028
Ví dụ 1121	0,00193	0,00026
Ví dụ 1122	0,00331	0,00037
Ví dụ 1123	0,01085	0,00134
Ví dụ 1124	0,01211	0,00158
Ví dụ 1125	0,01000	0,00093
Ví dụ 1126	0,00185	0,00050
Ví dụ 1127	0,00148	0,00038
Ví dụ 1128	0,00216	0,00074
Ví dụ 1129	0,00464	0,00126
Ví dụ 1130	0,00224	0,00067
Ví dụ 1131	0,00234	0,00072
Ví dụ 1132	0,26960	0,06134
Ví dụ 1133	0,00129	0,00030
Ví dụ 1134	0,00499	0,00082
Ví dụ 1135	0,04295	0,00735

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1136	0,00503	0,00058
Ví dụ 1137	0,00062	0,00012
Ví dụ 1138	0,02778	0,00476
Ví dụ 1139	0,01434	0,00280
Ví dụ 1140	0,01345	0,00289
Ví dụ 1141	0,01574	0,00371
Ví dụ 1142	0,00318	0,00110
Ví dụ 1143	0,00181	0,00054
Ví dụ 1144	0,00156	0,00046
Ví dụ 1145	0,00130	0,00040
Ví dụ 1146	0,00187	0,00032
Ví dụ 1147	0,00831	0,00152
Ví dụ 1148	0,01192	0,00229
Ví dụ 1149	0,00313	0,00056
Ví dụ 1150	0,00160	0,00050
Ví dụ 1151	0,00060	0,00018
Ví dụ 1152	0,00125	0,00033
Ví dụ 1153	0,00215	0,00049
Ví dụ 1154	0,00060	0,00012
Ví dụ 1155	0,00066	0,00014
Ví dụ 1156	0,00073	0,00020
Ví dụ 1157	0,00043	0,00009
Ví dụ 1158	0,00163	0,00037
Ví dụ 1159	0,00075	0,00015
Ví dụ 1160	0,00055	0,00016
Ví dụ 1161	0,00150	0,00030
Ví dụ 1162	0,00038	0,00007
Ví dụ 1163	0,00112	0,00020

Cmpd	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ví dụ 1164	0,00057	0,00012
Ví dụ 1165	0,00282	0,00072
Ví dụ 1166	0,00328	0,00074
Ví dụ 1167	0,00762	0,00212
Ví dụ 1168	0,00456	0,00121
Ví dụ 1169	0,00301	0,00060
Ví dụ 1170	0,03744	0,00384
Ví dụ 1171	25,00034	7,68543
Ví dụ 1172	25,00034	25,00034
Ví dụ 1173	18,59479	1,92537
Ví dụ 1174	25,00034	22,05985
Ví dụ 1175	0,08001	0,02036

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Z^1 là O, S, S(=O) hoặc SO_2;

Z^2 là N, S hoặc CR^a, trong đó R^a là H, halo, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} haloalkyl;

R^1 là CN, halo, OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} alkyl that tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ halo, C_{1-4} alkoxy, CN, và hyđroxyl;

nhân B được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, pyrimiđon, pyrazinon, pyriđazinon, và thiazol, mỗi nhóm trong số này tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, -O-(C_{1-4}alkyl), NH_2, NH-(C_{1-4}alkyl), -N(C_{1-4} alkyl)$_2$, -SO_2R^2, $NHSO_2R^2$, $NHC(O)R^2$, $NHCO_2R^2$, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, -O-C_{3-6} xycloalkyl, -O-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh), C_{4-8} heteroxycloalkyl, và –O-(heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh), khi mỗi heteroxycloalkyl và heteroaryl chứa đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân,

trong đó mỗi C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và mỗi heteroxycloalkyl có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ oxo, hyđroxyl, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy, và -$(CH_2)_{1-2}$Q trong đó Q là OH, C_{1-4} alkoxy, -CN,

NH_2, $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-SO_2R^3$, $NHSO_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, hoặc $NHC(O)R^3$;

mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là C_{1-4} alkyl; và

nhân B tùy ý được ngưng tụ với nhân thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 6 cạnh chứa đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhân có 5 đến 6 cạnh này có thể được thế bằng halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy, và nếu nhân được ngưng tụ là không thơm thì các phương án về phần tử thế còn có thể bao gồm oxo;

mỗi Y độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_p N(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alkyl), và imiđazol,

hoặc hai nhóm Y trên nhân A tùy ý cùng nhau tạo ra nhân ngưng tụ với hoặc bắc cầu với nhân A, trong đó nhân ngưng tụ hoặc bắc cầu đó tùy ý chứa nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, và tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_p N(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, và $-(CH_2)_pNHCOO(C_{1-4}$ alkyl);

mỗi nhóm R^4 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi p độc lập bằng 0, 1, hoặc 2;

q bằng 0, 1 hoặc 2;

Z^3, Z^4, và Z^5 độc lập được chọn từ CH và N và tùy ý NO;

L là $-C(=O)-NR^4-[CY]$ hoặc $-NR^4-C(=O)-[CY]$, trong đó [CY] biểu thị nguyên tử nào của L được gắn vào CY; và

CY là nhân thơm được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, thiazol, isothiazol, oxazol, pyrazol, và isoxazol, trong đó nhân tùy ý được ngưng tụ với nhân thiophen, imiđazol, oxazolon, hoặc pyrol;

và CY được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ halo, CN, R^5, OR^5, SO_2R^5, -S(=NH)(=O)R^5, OH, NH_2, NHR^5, và -N(R^5)$_2$,

trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{4-6} heteroxyclyl, heteroaryl có 5 cạnh chứa đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử trên nhân, hoặc C_{3-8} xycloalkyl, và R^5 tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến bốn nhóm được chọn từ oxo, halo, CN, R^6, OH, OR^6, SO_2R^6, NH_2, NHR^6, $N(R^6)_2$, $NHSO_2R^6$, $NHCOOR^6$, $NHC(=O)R^6$, $-CH_2OR^7$, $-CH_2N(R^7)_2$, trong đó mỗi nhóm R^6 độc lập là C_{1-4} alkyl, và mỗi nhóm R^7 độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl;

và hai R^4, R^5, R^6, hoặc R^7 trên cùng một nguyên tử nitơ có thể cùng nhau tạo ra nhân dị vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý chứa thêm N, O hoặc S làm nguyên tử trên nhân và tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ C_{1-4} alkyl, oxo, halo, OH, và C_{1-4} alkoxy.

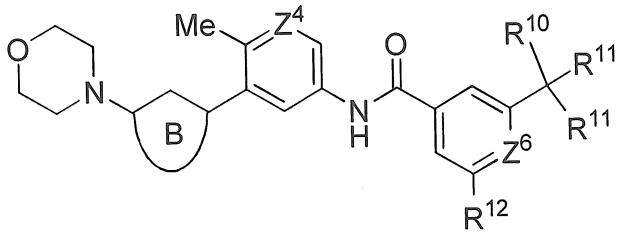
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^1 là O.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^2 là CH.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó CY được chọn từ phenyl, pyriđin, pyrimiđin, pyrazin, pyriđazin, pyriđon, thiazol, isothiazol, oxazol, và isoxazol.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là metyl hoặc CF_3.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, mà hợp chất này có công thức:



trong đó Z^4 là CH hoặc N;

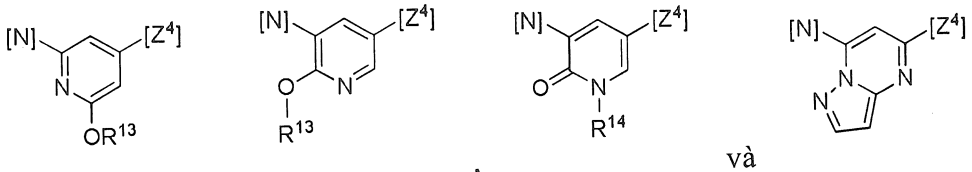
Z^6 là CH hoặc N;

R^{10} được chọn từ F, CN, OH, -OMe, và $-NMe_2$;

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ H, F, và Me;

R^{12} được chọn từ H, halo, CF_3, và $-CH_2R^{13}$, trong đó R^{13} được chọn từ F, –OH, -OMe, NH_2, NHMe, NMe_2; và

nhân B được chọn từ



, , và ,

khi [N] biểu thị điểm gắn của nhân B vào nhân morpholin và $[Z^4]$ biểu thị điểm gắn khi nhân B được gắn vào nhân chứa Z^4;

R^{13} được chọn từ C_{1-4} alkyl, tetrahyđropyranyl, và C_{1-4} haloalkyl, trong đó nhóm C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ halo, CN, $-N(R^{15})_2$, và $-OR^{15}$;

R^{14} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm được chọn từ halo, CN, $-N(R^{15})_2$, và $-OR^{15}$; và

mỗi nhóm R^{15} được chọn từ H và Me,

hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó CY phenyl được thế hoặc được thế pyriđin-4-yl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó CY được thế bằng ít nhất một nhóm được chọn từ CF_3, OCF_3, t-butyl, $-C(Me)_2CN$, và $-SO_2Me$.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^4 là CH.

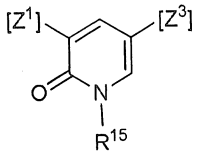
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^4 là N.

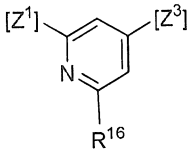
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L là -C(=O)-NH-[CY], khi [CY] biểu thị nguyên tử nào của L được gắn vào nhân CY.

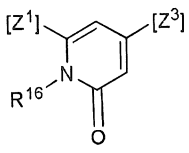
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó L là -NH-C(=O)-[CY], khi [CY] biểu thị nguyên tử nào của L được gắn vào nhân CY.

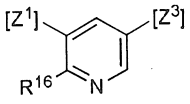
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Z^3 là N hoặc CH.

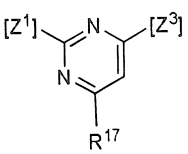
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nhân B được chọn từ

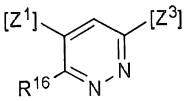


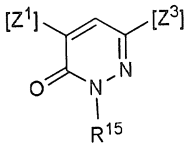
,


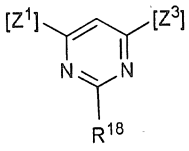
,


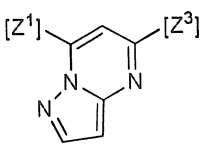
,


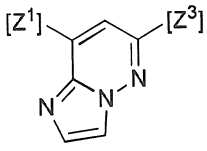
,


,


,


,


,




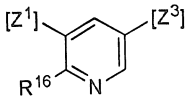
, và

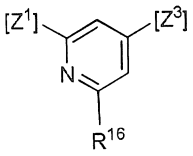
trong đó [Z^1] biểu thị nơi nhân chứa Z^1 được gắn vào nhân B, và [Z^3] biểu thị nơi nhân chứa Z^3 được gắn vào nhân B,

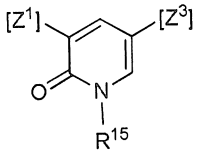
và từng R^{15}, R^{16}, R^{17} và R^{18} được chọn từ R^{20}, CN, halo, $-N(R^{20})_2$, $-OR^{20}$, và C_{4-8} heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4} alkyl, oxo, và halo; trong đó mỗi nhóm R^{20} độc lập là H hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{1-4} alkoxy, hyđroxyl, amino, và CN, hoặc nhân dị vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nhiều nhất đến hai nhóm độc lập được chọn từ halo, oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hyđroxyl, amino, và CN.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó q bằng 0.

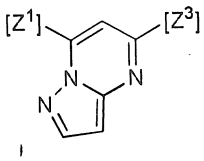
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nhân B được chọn từ



,


,


, và



.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó cả Z^3 và Z^5 đều là CH.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó Z^4 là N và R^1 là metyl.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó Z^4 là CH và R^1 là metyl.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó L là –NH-C(=O)-[CY] và CY là phenyl hoặc 4-pyriđinyl, và CY được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ halo, CF_3, CF_2H, CFH_2, $CFMe_2$, và $–CH_2NMe_2$.

21. Hợp chất theo điểm 1, mà hợp chất này được chọn từ:

N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(3-oxomorpholino)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-metyl-3-(2-morpholino-6-(3-oxomorpholino)pyrimiđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(2-morpholino-6-(3-oxomorpholino)pyrimiđin-4-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(6-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(trif-lometyl)phenyl)benzamit;

N-(3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(trif-lometyl)phenyl)benzamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(5-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(4,6-đimorpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(4,6-đimorpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)iso-nicotinamit;

3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphe-nyl)benzamit;

5-(đimetylamino)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)nicotinamit;

5-(tert-butyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)nicotinamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(4-etylpiperazin-1-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometoxy)benzamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

3-(tert-butyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isoxazol-5-carboxamit;

5-(tert-butyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isoxazol-3-carboxamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)thiazol-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonyl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-(metylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl-)benzamit;

N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(1H-imiđazol-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-(metylsulfonamiđo)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(6-morpholino-2-(2-oxopyroliđin-1-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-amino-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-((1,3-đihyđroxypropan-2-yl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6-(prop-1-en-2-yl)pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(4-isopropyl-6-morpholinopyrimiđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-isopropyl-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-(2,2-đimetylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(3-(6-(3-(hyđroxymetyl)morpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-(2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(4-metyl-3-(6-(2-metylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(4-metyl-3-(6-(2-metylmorpholino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-metyl-2,6-đimorpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyriđazin-4-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(triflometyl)pyrimiđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

4-metyl-3-(4-morpholinopyriđin-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-3-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyrimiđin-5-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)benzamit;

N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(3-(2-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2R,5R)-2-((đimetylamino)metyl)-5-metylmorpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2S,5S)-2-((đimetylamino)metyl)-5-metylmorpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

5-(đimetylamino)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)nicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-(3-metylmorpholino)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-(2-((metylamino)metyl)morpholino)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

(R)-N-(3-(2-(2-(axetamiđometyl)morpholino)pyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

(R)-metyl ((4-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,4'-bipyriđin]-2'-yl)morpholin-2-yl)metyl)carbamat;

(R)-N-(2'-(2-((2-hyđroxyaxetamiđo)metyl)morpholino)-2-metyl-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metoxy-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-isonicotinamit;

N-(3-(6-amino-4-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-amino-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

1-etyl-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-metoxy-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-flo-3-metoxy-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

3-(điflometyl)-*N*-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

3-(1,1-đifloetyl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

2-(tert-butyl)-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl-)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)pyriđin-4-yl)phenyl)-3-(-triflometyl)benzamit;

4-(hyđroxymetyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

4-(điflometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

4-(flometyl)-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholinopyriđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl-)pyriđin-4-yl)phenyl)benzamit;

N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-metyl-6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl-)benzamit;

N-(6-metyl-5-(6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl-)benzamit;

N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylpheny-l)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl-)isonicotinamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1'-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(1'-isopropyl-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(1-isopropyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(3-(1-(2-hyđroxyetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(1-(2-hyđroxyetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(1'-(2-hyđroxyetyl)-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(1-(xyanometyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(3-(1-(1-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(3-(1-(1-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-1'-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(3-(6-(1-xyanoetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(3-(6-(1-xyanoetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-metyl-3-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(1'-etyl-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(3-(4-etyl-6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(4-(2,2-đifloetyl)-6-morpholino-5-oxo-4,5-đihyđropyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

5-(đimetylamino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)nicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-metoxy-3-(triflometyl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-flo-3-metoxybenzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

4-(điflometyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

metyl (2-(2'-metyl-5-morpholino-6-oxo-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-1(6H)-yl)etyl)carbamat;

Metyl (2-(5-(2-metyl-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)phenyl)-3-morpholino-2-oxopyriđin-1(2H)-yl)etyl)carbamat;

N-(3-(4-metoxy-6-morpholinopyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(6-morpholino-4-oxo-1,4-đihyđropyriđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl-)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholinothiazol-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(điflometoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(điflometoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)-benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)-benzamit;

3-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

2-(1',1-đifloetyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-4-metylbenzamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)-benzamit;

5-xyclopropyl-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isoxazol-3-carboxamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(6'-xyano-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit;

3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(2-flo-5-(prop-1-en-2-yl)phenyl)-4-metylbenzamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(4-etylpiperazin-1-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1-xyanoxyclopropyl)isonicotinamit;

N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(2-clo-6'-metoxy-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl-)isonicotinamit;

N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)-pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-metyl-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-metyl-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(5'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-6'-etoxy-2-metyl-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl-)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-pyriđazin-4-carboxamit;

(R)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

(S)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1-xyanoxyclopropyl)isonicotinamit;

N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6'-clo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(2-xyanopropan-2-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(6'-flo-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

(R)-6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-(3-metylmorpholino)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(2-flopropan-2-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-6-(2-flopropan-2-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)benzamit;

N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(6'-(đimetylamino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(2-metyl-5'-(3-oxomorpholino)-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđrofuran-3-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(2-metoxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl-)benzamit;

2-isopropyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyridin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-(oxetan-3-yloxy)-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl-)benzamit;

N-(6'-(((1r,4r)-4-hydroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(((1s,4s)-4-hydroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

rac-N-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

rac-N-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hydroxyxyclopentyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-((3-hydroxyxyclohexyl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-6'-((1-metylazetidin-3-yl)oxy)-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(-triflometyl)benzamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-isopropyl-N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(6'-metoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(6'-(azetiđin-3-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(2-xyanopropan-2-yl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-6'-((metylsulfonyl)metyl)-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-metyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-etyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-N-propyl-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(1-etyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1'-etyl-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(1'-(2-xyanoetyl)-2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(1-(2-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(3-(1-(2-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(1-(2-xyanoetyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(điflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

4-metoxy-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometoxy)benzamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

3-etρxy-4-flo-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-phenyl)benzamit;

3-isopropoxy-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-phenyl)benzamit;

2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(oxetan-3-yl)benzamit;

2-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl-)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

3-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

1-etyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-isopropyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

3-xyclopropyl-1-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

1-metyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

5-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit;

5-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-isopropyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-5-carboxamit;

3-xyclopropyl-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-isopropylisoxazol-3-carboxamit;

5-xyclopropyl-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isoxazol-3-carboxamit;

1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2,5-đimetyloxazol-4-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2,5-đimetyloxazol-4-carboxamit;

triệt quang trans-1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

triệt quang cis-1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

(R)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(tetrahyđrofuran-2-yl)axetamit;

(S)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(tetrahyđrofuran-2-yl)axetamit;

3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

3-(1',1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-etoxy-4-flobenzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-flo-3-isopropoxybenzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-etoxybenzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-isopropoxybenzamit;

2-(tert-butyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(4-etylpiperazin-1-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

2-clo-3-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(điflometyl)benzamit;

N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-metoxy-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(trifluorometyl)benzamit;

N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(đifluorometyl)benzamit;

N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(trifluorometyl)isonicotinamit;

N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(1,1-đifluoetyl)isonicotinamit;

N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(trifluorometyl)isonicotinamit;

N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(1,1'-đifluoetyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(4-flo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)benzamit;

N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(trifluorometyl)isonicotinamit;

N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-(trifluorometyl)isonicotinamit;

N-(4-xyano-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(điflometyl)benzamit;

N-(4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

2-clo-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-N-(3-(triflometyl)phenyl)-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit;

2-clo-N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-1'-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit;

4-clo-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)-phenyl)benzamit;

4-clo-N-(3-(điflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

4-clo-N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihy-đropyriđin-3-yl)benzamit;

4-metyl-N-(3-(4-metyl-1H-imiđazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-phenylbenzamit;

N-(3-(điflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đi-hyđropyriđin-3-yl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(pyriđin-2-yl)-benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(pyriđin-3-yl)-benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(4-(triflomety-l)pyriđin-2-yl)benzamit;

N-(3-etylphenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl-)benzamit;

N-(3-isopropylphenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

N-(3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

4-metyl-N-(3-(5-metyl-1,2,4-oxađiazol-3-yl)phenyl)-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

N-(3-metoxyphenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-N-(3-(triflometoxy)phenyl)benzamit;

N-(5-metoxypyriđin-3-yl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-N-(3-(triflometyl)phenyl)-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit;

N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit;

N-(3-(điflometyl)phenyl)-1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit;

N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-1',2-đimetyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(3-oxomorpholino)-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(đimetylamino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(etyl(metyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(azetiđin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-((2-metoxyetyl)(metyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-((2-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(metyl(2-(metylamino)etyl)amino)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-(2-aminoetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(5-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(5-(6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-4-((-metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-(aminometyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-3-((-metylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-(hyđroxymetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-(aminometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-2-(m-etylsulfonyl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl-)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

3-flo-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-morpholinobenzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(oxetan-3-yl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

2-(tert-butyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(1',2-đimetyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit;

N-(2-clo-1'-metyl-6'-morpholino-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(3-(điflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzamit;

N-(3-(2-xyanopropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzamit;

N-(3-(2-hyđroxypropan-2-yl)phenyl)-4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-N-phenylbenzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(1-etyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

(R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-(3-metylmorpholino)-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-(3-metylmorpholino)-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

(S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-(3-metylmorpholino)-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

(S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(1',2-đimetyl-6'-(3-metylmorpholino)-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(6'-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-2-clo-1'-metyl-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

(R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)-1',2-đimetyl-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

(S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(2-(hyđroxymetyl)morpholino)-1',2-đimetyl-2'-oxo-1',2'-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-morpholinopyrazin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifluoropropyl)-N-(6-metyl-5-(6-morpholinopyrazin-2-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(3-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(5-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(5-(5-etoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(5-metoxy-6-morpholinopyrazin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-isonicotinamit;

N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

(S)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-((etylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

4-((đimetylamino)metyl)-N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-metoxyetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-benzamit;

N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-xyclopropyl-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(metylsulfonyl-)isonicotinamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(metylsulfonyl-)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

(R)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(-triflometyl)benzamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-etoxy-5-(3-metylmorpholino)pyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(5-(5-(2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholino)-6-etoxypyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(hyđroxymetyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6-metyl-5-(5-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

1-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

2-etyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-6-(-triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(oxetan-3-yl)isonicotinamit;

3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(xyanometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)benzamit;

4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)benzamit;

2-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(-triflometyl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl-)phenyl)isonicotinamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

(S)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

(S)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(3-(5-(2,2-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(5-(2,2-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(5-(2,2-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(5-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(5-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(5-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(5-(3,3-đimetylmorpholino)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-(3-metylmorpholino)-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-oxo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)benzamit;

2-xyclopropyl-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6-metyl-5-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(4-xyano-3-morpholinophenyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(4-xyano-3-morpholinophenyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-((đimetylamino)metyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(4-xyano-3-morpholinophenyl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(4-(metylsulfonyl)-3-morpholinophenyl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(3-(4-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-metyl-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-2-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

2-(tert-butyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl-)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

3-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl-)benzamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

1-etyl-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(1, 1-điflopropyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(oxetan-3-yl)-isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-phenyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl) phenyl) benzamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

(R)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl) isonicotinamit;

(S)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl) isonicotinamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-(3-metylmorpholino) pyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

N-(3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit;

1-etyl-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1, 6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

2-(điflometyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) benzamit;

N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl) isonicotinamit;

2-(tert-butyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

2-(1, 1-đifloetyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) benzamit;

6-xyclopropyl-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(oxetan-3-yl) isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metyl-pyriđin-3-yl) pyriđazin-4-carboxamit;

3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-phenylbenzamit;

N-(3-(2-xyanopropan-2-yl) phenyl)-3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzamit;

N-(3-(điflometyl) phenyl)-3-(2-(etylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylbenzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(5-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) pyriđazin-4-carboxamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

(S)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

(R)-N-(5-(2-((2-hyđroxypropyl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

(S)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

(R)-N-(5-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((1-hyđroxypropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(5-(2-((1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-((4-(hyđroxymetyl) tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((4-(hyđroxymetyl) tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit

N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(5-(2-(đimetylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(1, 1-đifloetyl)-N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit;

N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl) benzamit;

3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metyl-N-(3-(triflometyl) phenyl) benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) isonicotinamit;

N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

3-(điflometyl)-N-(5-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl) benzamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

2-(1, 1-đifloetyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl) isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit;

N-(5-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

N-(6-metyl-5-(6-morpholino-2-(piperazin-1-yl) pyrimiđin-4-yl) pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

N-(5-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl) isonicotinamit;

N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(azetiđin-3-yloxy)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl) isonicotinamit;

(S)-N-(6-metyl-5-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) phenyl) isonicotinamit;

(S)-N-(4-metyl-3-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) phenyl)-3-(triflometyl) benzamit;

(S)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl) pyriđin-3-yl) isonicotinamit;

(S)-2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(2-(4-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(azetiđin-3-ylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-xyanopropan-2-yl) isonicotinamit;

N-(5-(2-(azetiđin-3-ylamino)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl) benzamit;

N-(5-(2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-6-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo [1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl-)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)-pyriđin-3-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6-metyl-5-(7-morpholinopyrazolo[1,5-a]pyrimiđin-5-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

(R)-N-(4-metyl-3-(4-(3-metylmorpholino)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl-)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

1-etyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1-isopropyl-3-metyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

1,3-đimetyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

3-xyclopropyl-1-metyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit;

5-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isoxazol-3-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(4-metyl-3-(8-(3-metylmorpholino)imiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholino-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(7-morpholino-2-oxo-2,3-đihyđrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(5-morpholinoimiđazo[1,2-c]pyrimiđin-7-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-benzamit;

Tổng hợp N-(5-(8-(2-(1H-imiđazol-2-yl)morpholino)imiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholinopyriđo[2,3-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-7-morpholino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(7-morpholinothiazolo[5,4-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-4-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-6-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8 morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-isopropyl-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl-)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-phenyl)isonicotinamit;

2-(tert-butyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

3-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-phenyl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,5-đioxiđo-6,7-đihyđrothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-(3 metylmorpholino)-1H-imiđazo[4,5-c]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyrazin-6-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-7-morpholino-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimiđin-5-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

tert-butyl 2-(5-(2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamiđo)-2-metylphenyl)-4-morpholino-7,8-đihyđropyriđo[4,3-d]pyrimiđin-6(5H)-carboxylat;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-5,6,7,8-tetrahyđropyriđo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d-]pyrimiđin-2-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-isopropyl-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl-)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)benzamit;

4-(1,2-đihyđroxyetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)phenyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl-)picolinamit;

4-xyano-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(t-riflometyl)benzamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)benzamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-isopropyl-N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(8-morpholinoimiđazo[1,2-a]pyriđin-6-yl)pyriđin-3-yl)-4-((metylamino)metyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(4-morpholino-6,6-đioxiđo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-metyl-3-(4-morpholino-6,6-đioxiđo-5,7-đihyđrothieno[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-5-(3-(triflometyl)benzamiđo)pyriđin 1-oxit;

4-metyl-3-(8-morpholinoimiđazo[1,2-b]pyriđazin-6-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

4-metyl-3-(4-morpholino-6,7-đihyđro-5H-pyrolo[3,4-d]pyrimiđin-2-yl)-N-(3-(triflometyl)phenyl)benzamit;

6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)picolinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-4-yl)phenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

6-(1,-xyanoxyclopropyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

4-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit;

4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit;

4-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)picolinamit;

3-(2-aminopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđin-3-yl)phenyl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)-5-(-triflometyl)nicotinamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(1-metyl-5-morpholino-6-oxo-1,6-đihyđropyriđazin-3-yl)phenyl)picolinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(5-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(1,1-điflopropyl)isonicotinamit;

N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

N-(5-(6-(2,2-đifloetoxy)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-6-metylpyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-điflopropyl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-phenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6-metyl-5-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-pyriđin-3-yl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-phenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(6-(metylsulfonyl)-5-morpholinopyriđazin-3-yl)phenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

N-(5-(6-metoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-6-metylpyriđazin-3-yl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit;

6-(1'-xyanoxyclopropyl)-N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(triflometyl)picolinamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

6-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylpheny-l)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-phenyl)isonicotinamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylph-enyl)picolinamit;

4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metyl-phenyl)picolinamit;

N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)is-onicotinamit;

N-(3-(6-isopropoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)iso-nicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl-)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

4-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pic-olinamit;

4-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl-)picolinamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

4-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

N-(6'-isopropoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-N-(5-flo-2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-4-metylbenzamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2,2-đifloetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(điflometyl)isonicotinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-xyclopropylisonicotinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-xyanopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-flopropan-2-yl)picolinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-hyđroxypropan-2-yl)picolinamit;

N-(6'-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yloxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-xyanopropan-2-yl)picolinamit;

4-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-4-(2-hyđroxypropan-2-yl)picolinamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

4-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(2-hyđroxyetoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

N-(3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-3-(S-metylsulfonimiđoyl)benzamit;

N-(6'-etoxy-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(S-metylsulfonimiđoyl)benzamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(2,2,2-triflo-1-hyđroxyetyl)benzamit;

N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

4-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)picolinamit;

N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(điflometyl)isonicotinamit;

N-(6'-(điflometoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloprop-yl)isonicotinamit;

(R)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(6'-((1-hyđroxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-((2-hyđroxyetyl)(metyl)amino)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

5-(5-(2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamiđo)-2-metylphenyl)-N-metyl-3-morpholinopicolinamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-oxo-1',6'-đihyđro-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl-)benzamit;

(S)-N-(3-(6-(2-hyđroxypropoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

(S)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

(R)-N-(3-(2-((2-hyđroxypropyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(6'-((1,4-đioxan-2-yl)metoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-((4-hyđroxytetrahyđro-2H-pyran-4-yl)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-((đihyđro-2H-pyran-4(3H)-yliđen)metyl)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-5-(triflometyl)nicotinamit;

N-(3-(6-(2-hyđroxyetoxy)-5-morpholinopyriđin-3-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

(R)-metyl (2-((2'-metyl-5-morpholino-5'-(3-(triflometyl)benzamiđo)-[3,3'-bipyriđin]-6-yl)oxy)propyl)carbamat;

N-(3'-flo-6'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(3-flo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(3-flo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(3-flo-6-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(3,5-điflo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(3,5-điflo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(3-flo-2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metyl-N-(2-(triflometyl)pyriđin-4-yl)-benzamit;

N-(2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-yl)-3-(6-metoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzamit;

N-(2-(1,1-đifloetyl)pyriđin-4-yl)-3-(6-etoxy-5-morpholinopyriđazin-3-yl)-4-metylbenzamit;

(R)-N-(6'-((1-hyđroxypropan-2-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(S)-N-(6'-(2-hyđroxypropoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

(R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(6-((2-hyđroxypropyl)amino)-2-morpholinopyrimiđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(5-etoxy-2'-metyl-6-morpholino-[2,3'-bipyriđin]-5'-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(5-etoxy-2'-metyl-6-morpholino-[2,3'-bipyriđin]-5'-yl)isonicotinamit;

N-(6'-(((3R,4S)-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(((3S,4R)-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-((4-deuterio-3-flotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-(trideuteriometoxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-(2-(2-hyđroxyetoxy)etoxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(6'-((1,1-đioxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)oxy)-2-metyl-5'-morpholino-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-5'-morpholino-6'-((4-deuteriotetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)-[3,3'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

3-(điflometyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metyl-phenyl)benzamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

1-etyl-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(2-((2-hyđroxyetyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđrofuran-3-yl)amino)pyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(((tetrahyđrofuran-3-yl)metyl)amino)pyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloropropyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

1-etyl-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

N-(3-(2-((2-hyđroxy-2-metylpropyl)amino)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((3,3,3-triflo-2-hyđroxypropyl)amino)pyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(3-(2-(4-hyđroxy-2-oxopyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

(R)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-2-oxopyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(2-hyđroxypropanamiđo)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit;

2-(1'-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(diflometyl)-N-(3-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyridazin-4-carboxamit;

N-(3-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

5-(diflometyl)-N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)pyridazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(3-(2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)pyridazin-4-carboxamit;

3-(diflometyl)-N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

2-(1,1-difloetyl)-N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

3-(diflometyl)-N-(2'-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)benzamit;

2-(1,1-difloetyl)-N-(2'-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

3-((đimetylamino)metyl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

1-etyl-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

3-(4-etylpiperazin-1-yl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit;

N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl

2-(tert-butyl)-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(2-(-metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit;

N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(1,3,4-oxađiazol-2-yl)benzamit;

5-xyclopropyl-N-(2'-(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isoxazol-3-carboxamit;

N-(2'-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)-3-(trifluorometyl)benzamit;

5-xyclopropyl-N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)isoxazol-3-carboxamit;

N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(metylsulfonyl)benzamit;

N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(2-(metylsulfonyl)propan-2-yl)benzamit;

N-(3-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)-4-metylphenyl)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzamit;

6-xyclopropyl-N-(2'-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)pyridazin-4-carboxamit;

2-xyclopropyl-N-(2'-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(diflometyl)-N-(2'-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2'-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyridin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(2'-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1-xyanoxyclopropyl)-N-(3-(2-(3-hyđroxy-3-metylazetiđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-1-etyl-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

2-(điflometyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)benzamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-isopropylisonicotinamit;

N-(3-(2,6-đimorpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

2-isopropyl-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

3-(điflometyl)-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit;

2-(điflometyl)-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(metylsulfonyl)isonicotinamit;

1-etyl-N-(2-metyl-2',6'-đimorpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-đihyđropyriđin-3-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-(piperazin-1-yl)pyriđin-4-yl)phenyl)-2-(triflometyl-)isonicotinamit;

N-(2-metyl-2'-morpholino-6'-(piperazin-1-yl)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)-benzamit;

N-(3-(2-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(2'-(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(3-(2-(1,4-đioxan-2-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)piperiđin-4-carboxamit;

N-(3-(2-etoxy-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

N-(4-metyl-3-(2-(3-oxomorpholino)pyriđin-4-yl)phenyl)-3-(triflometyl)benzamit;

N-(2-metyl-2'-(3-oxomorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-3-(triflometyl)benzamit;

2-isopropyl-N-(2-metyl-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholinopyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

(R)-2-(2-flopropan-2-yl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

(R)-2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

(R)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

(R)-2-(điflometyl)-N-(2'-((2-hyđroxyetyl)amino)-2-metyl-6'-(3-metylmorpholino)-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotihamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(1,4-đioxan-2-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(3-(2-(1,4-đioxan-2-yl)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-hyđroxypropan-2-yl-)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(2'-etoxy-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit

2-(2-hyđroxypropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(điflometyl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)isonicotinamit;

6-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

6-xyclopropyl-N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(4-metyl-3-(2-morpholino-6-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)oxy)pyriđin-4-yl)phenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

2-xyclopropyl-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-flopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(1,1-đifloetyl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-

2-(điflometyl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)isonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-

6-xyclopropyl-N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-4-(triflometyl)picolinamit;

N-(3-(2-(2-hyđroxyetoxy)-6-morpholinopyriđin-4-yl)-4-metylphenyl)-6-(triflometyl)pyriđazin-4-carboxamit;

N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl-)isonicotinamit;

N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-đifloetyl)isonicotinamit;

N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(2-flopropan-2-yl)isonicotinamit;

N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(1,1-điflopropyl)isonicotinamit;

N-(2'-(1,4-đioxan-2-yl)-2-metyl-6'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-xyclopropylisonicotinamit;

2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metoxy-2'-morpholino-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

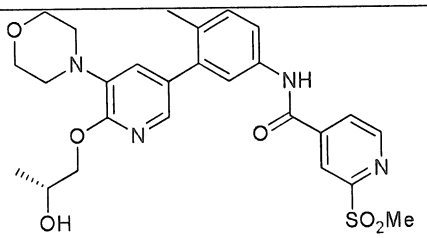
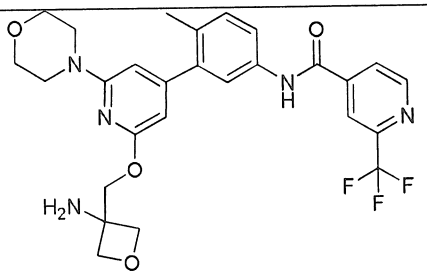
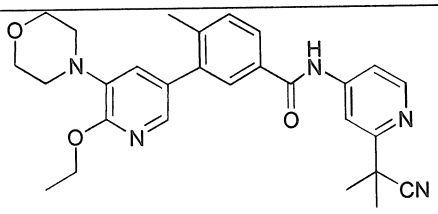
2-(1,1-đifloetyl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)isonicotinamit;

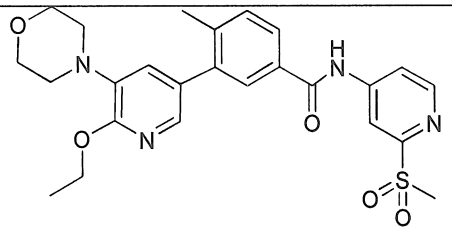
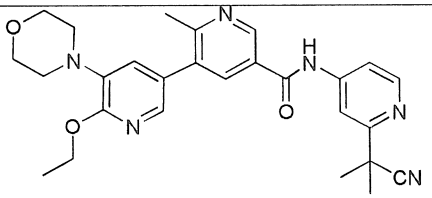
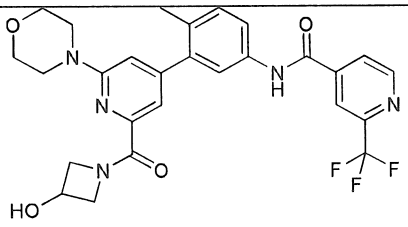
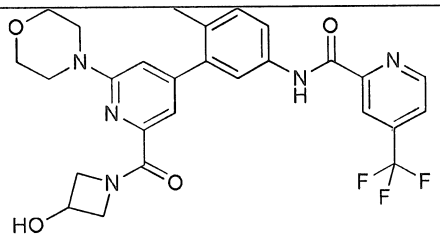
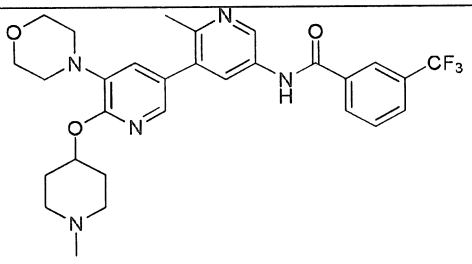
N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-2-(triflometyl)isonicotinamit;

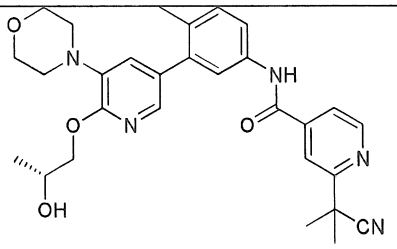
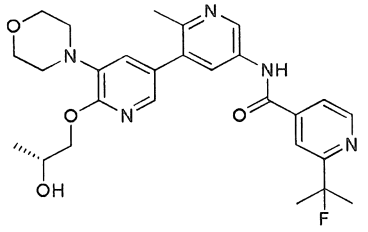
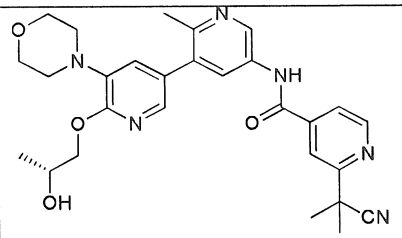
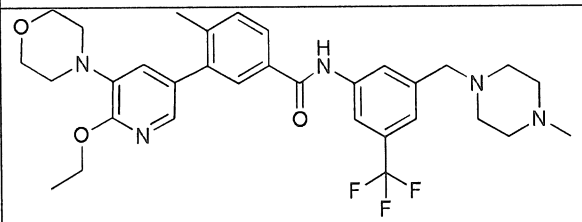
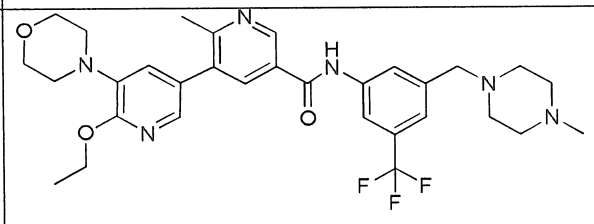
2-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)-isonicotinamit;

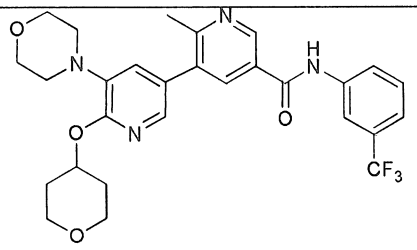
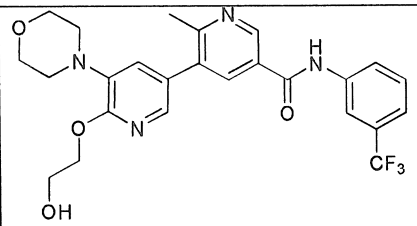
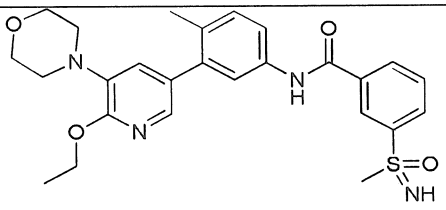
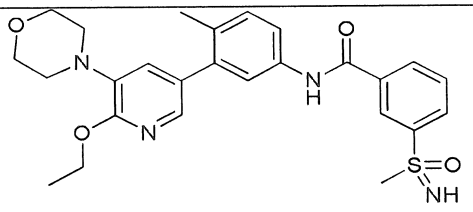
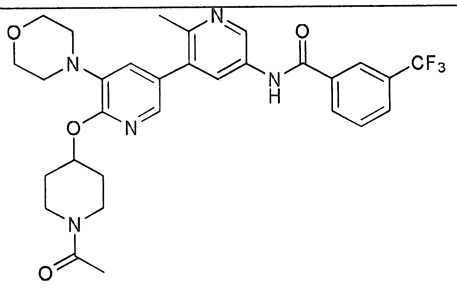
3-(điflometyl)-N-(2'-morpholino-2-oxo-1,2-đihyđro-[3,4'-bipyriđin]-5-yl)benzamit

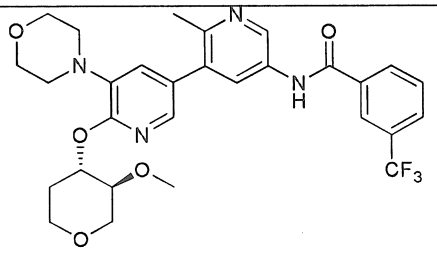
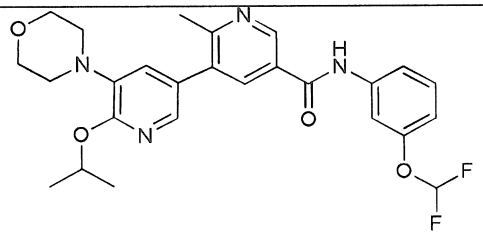
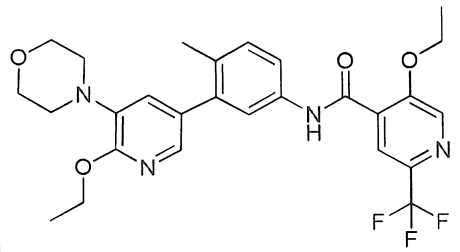
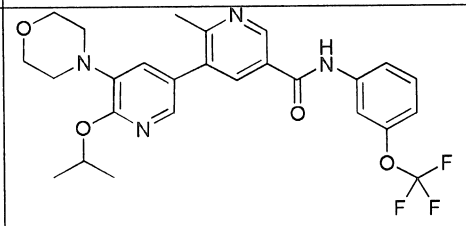
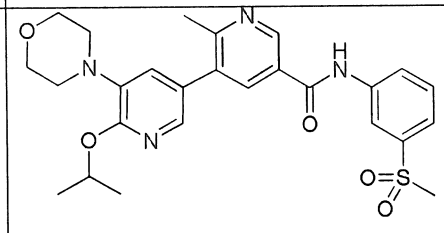
6-metyl-2'-morpholino-4-oxo-N-(3-(triflometyl)phenyl)-4H-[1,4'-bipyriđin]-3-carboxamit;

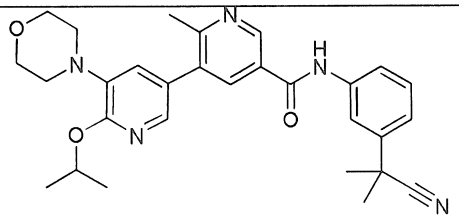
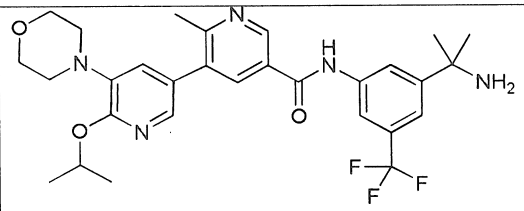
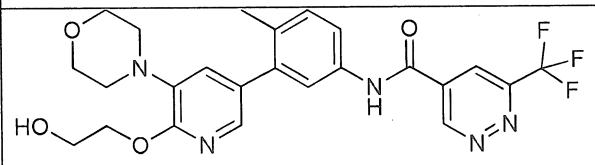
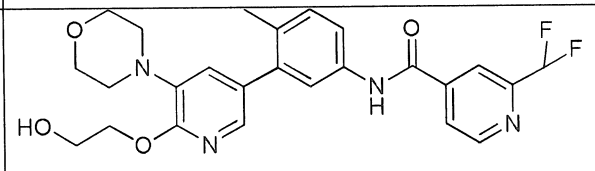
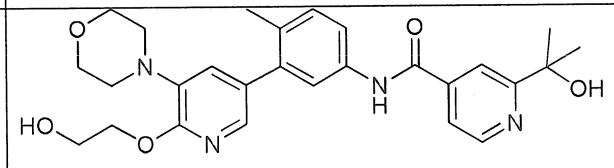
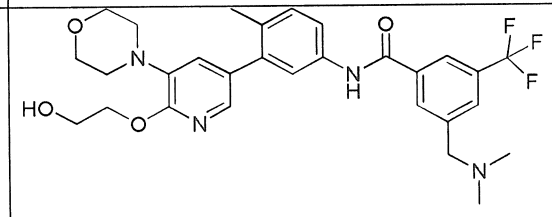
1176	
1177	
1178	

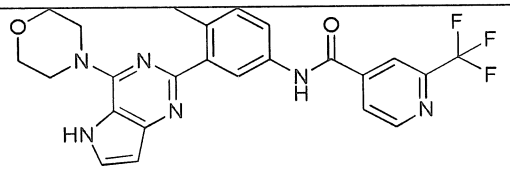
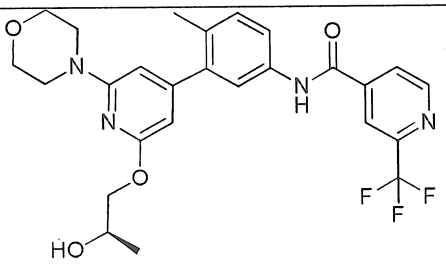
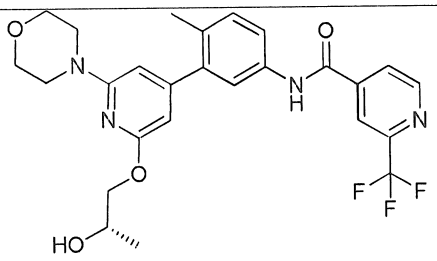
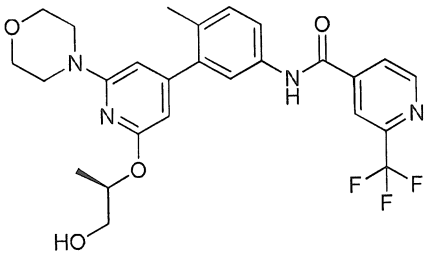
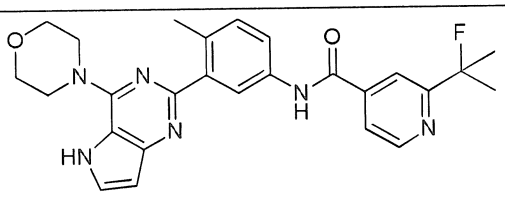
1179	
1180	
1181	
1182	
1183	

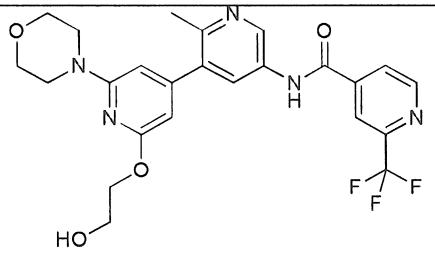
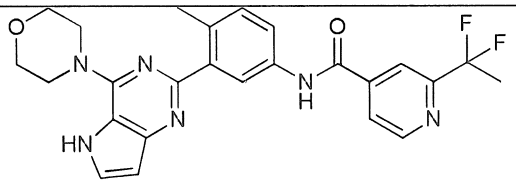
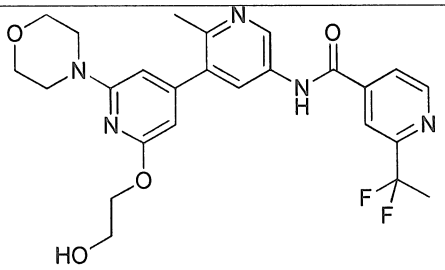
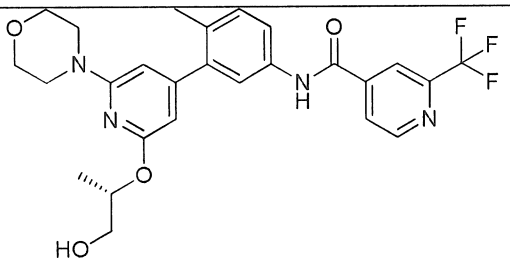
1184	
1185	
1186	
1187	
1188	

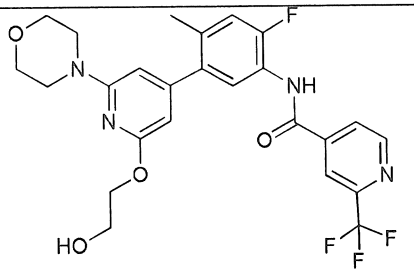
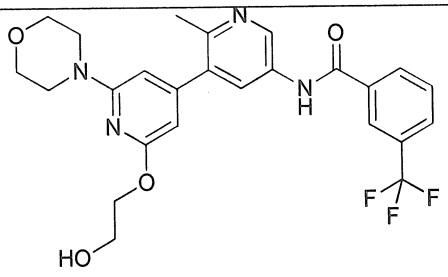
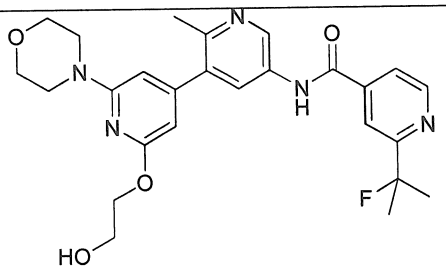
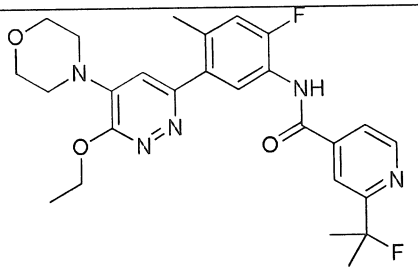
1189	
1190	
1191	
1192	
1193	

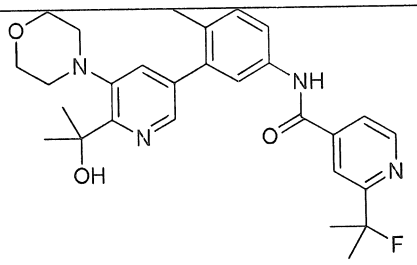
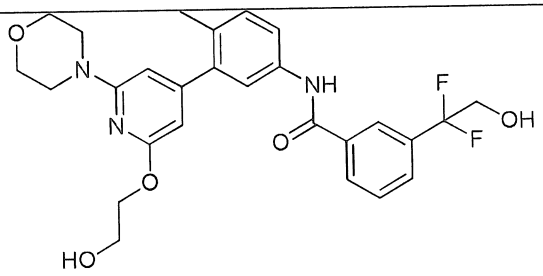
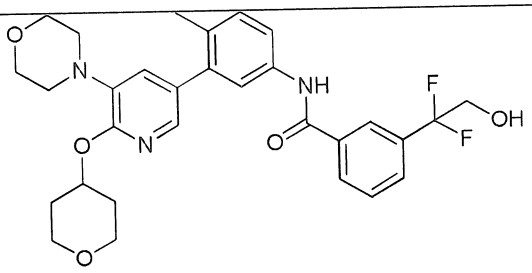
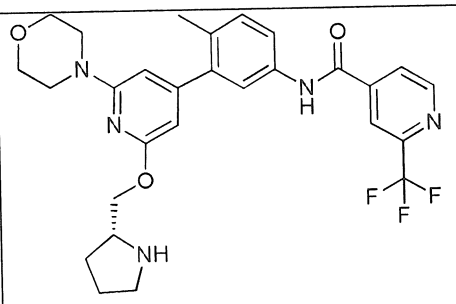
1194	
1195	
1196	
1197	
1198	

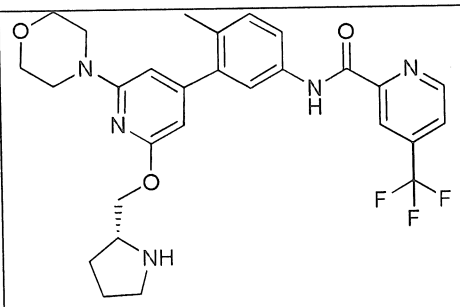
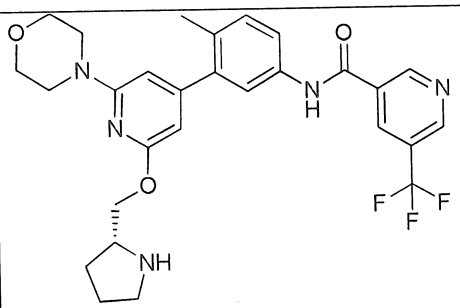
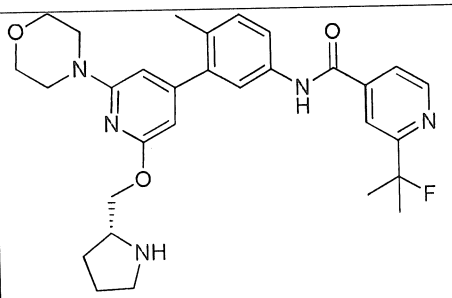
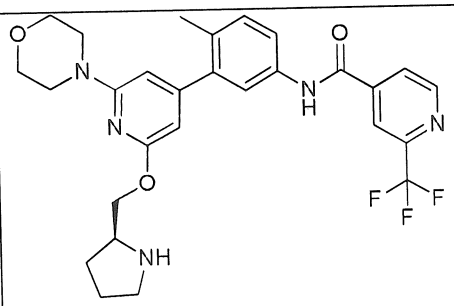
1199	
1200	
1201	
1202	
1203	
1204	

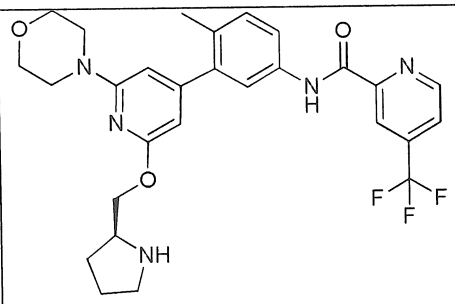
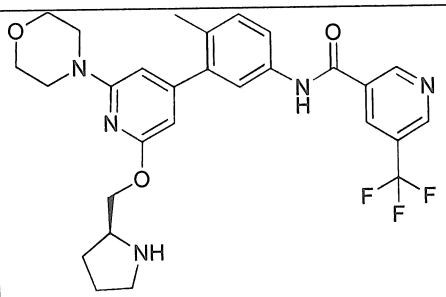
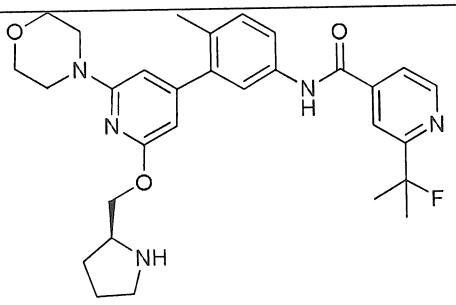
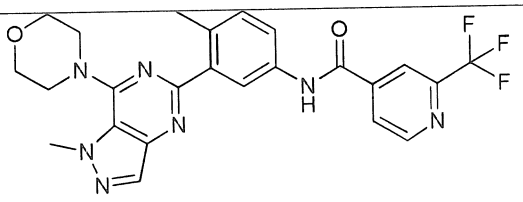
1205	
1206	
1207	
1208	
1209	

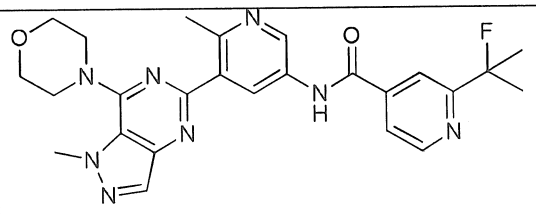
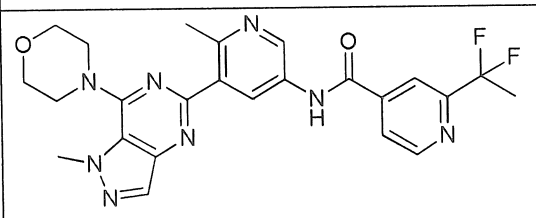
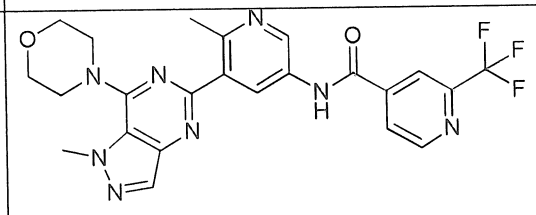
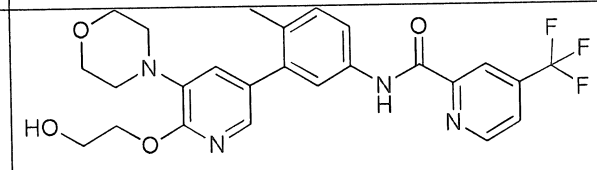
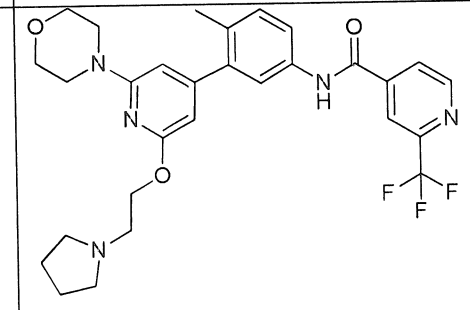
1210	
1211	
1212	
1213	

1214	
1215	
1216	
1217	

1218	
1220	
1221	
1222	

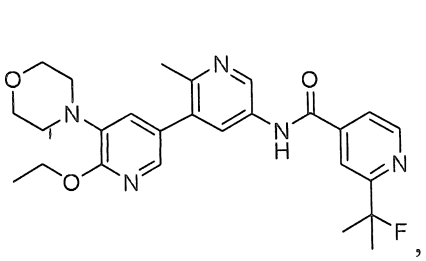
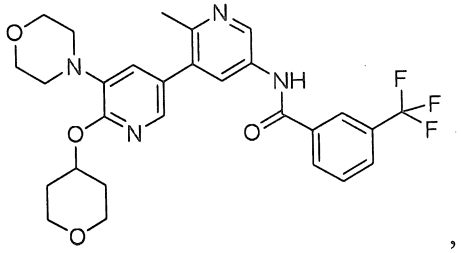
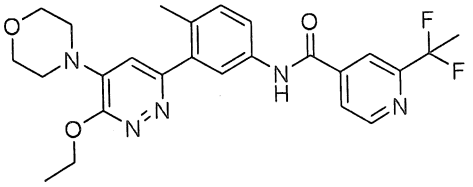
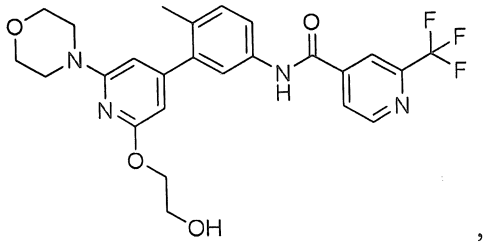
1223	
1224	
1225	
1226	

1227	
1228	
1229	
1230	

1231	
1232	
1233	
1234	
1235	

hoặc muối dược dụng của nó.

22. Hợp chất theo điểm 1, mà được chọn từ các hợp chất có công thức:


,

,

, và

,

hoặc muối dược dụng của nó.

23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

24. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22 hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh, và một hoặc nhiều đồng tác nhân có dược tính.