(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) **1-0031266**

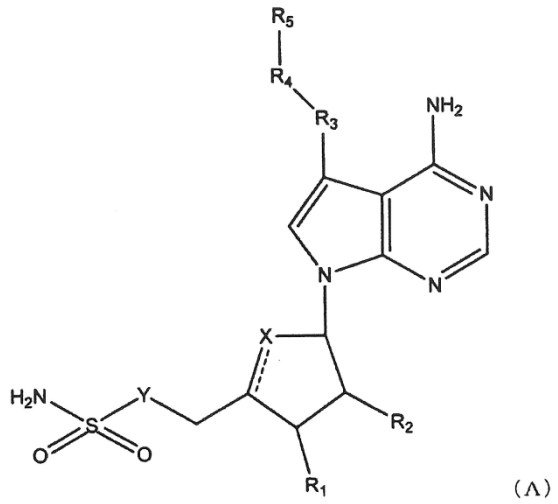
(51)[7] **C07D 487/04**; A61P 35/00; C07D 519/00; A61K 31/519; A61P 43/00

(13) **B**

(21) 1-2016-05002 (22) 24/06/2015
(86) PCT/JP2015/068218 24/06/2015 (87) WO 2015/199136 A1 30/12/2015
(30) 2014-129740 24/06/2014 JP; 2015-024785 10/02/2015 JP
(45) 25/03/2022 408 (43) 25/05/2017 350A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan
(72) MIZUTANI, Takashi (JP); YOSHIMURA, Chihoko (JP); KONDO, Hitomi (JP); KITADE, Makoto (JP); OHKUBO, Shuichi (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYROLOPYRIMIDIN HOẶC MUỐI CỦA NÓ, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC CHỐNG KHỐI U CHỨA NÓ

(57) Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrolopyrimidin mới hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế enzym hoạt hóa Nedd8 (NAE) và tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào. Sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó có công thức (A) sau đây, cũng như thuốc ức chế NAE, dược phẩm, và thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.



(A)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolopyrimidin mới hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất pyrolopyrimidin, cụ thể là, thuốc phòng ngừa và/hoặc thuốc điều trị khối u, v.v. dựa trên hoạt tính ức chế NAE.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhóm protein được gọi là protein giống ubiquitin (Ubl), điển hình là ubiquitin, liên kết với enzym E1 và transferaza E2 hoạt hóa tương ứng để được thêm vào protein đích qua liên kết cộng hóa trị, nhờ đó gây ra ảnh hưởng đến các đặc điểm như hoạt tính enzym đích, độ ổn định, sự khu trú nội bào, và tương tự (tài liệu phi sáng chế 1).

Nedd8, một loại của Ubl, được hoạt hóa bằng thể dị nhị tụ APPBP1-UBA3, mà là enzym hoạt hóa Nedd8 (NAE), theo cách phụ thuộc ATP. Nedd8 được hoạt hóa sau đó được chuyển đến E2 (Ubc12), và sau đó được thêm vào một loạt các protein đích được gọi là cullin. Quy trình liên hợp Nedd8 làm cho Nedd8 được liên hợp với protein đích. Quy trình liên hợp Nedd8 với cullin thúc đẩy hoạt tính này (khả năng thêm ubiquitin vào chất nền ligaza) của cullin-RING ligaza (CRL), mà có chức năng tạo thành phức với protein họ cullin và protein chuyển đổi. Nhóm protein được ubiquitin hóa bằng CRL thoái biến trong proteasome. Nhiều protein được biết đến là các chất nền CRL mà điều tiết các chu kỳ tế bào và thực hiện việc truyền tín hiệu nội bào, và được báo cáo là được làm giảm biểu hiện trong các khối u; các ví dụ về các protein như vậy bao gồm p27, p21, và Iκ-B được phosphoryl hóa (tài liệu phi sáng chế 2 và 3). Cụ thể hơn, NAE góp phần vào sự tăng sinh tế bào khối u và sự tồn tại bằng cách tạo điều kiện cho quá trình ubiquitin hóa và thoái biến bằng proteasome của nhóm protein chất nền CRL qua sự hoạt hóa Nedd8.

Bởi chức năng sinh lý của NAE, chất ức chế NAE có đặc tính riêng của sự ảnh hưởng đồng thời các đường truyền tín hiệu liên quan đến sự tồn tại và sự tăng sinh các khối u. Như vậy, các chất ức chế NAE được kỳ vọng đóng vai trò làm thuốc điều trị có các hoạt tính chống khối u rộng và hiệu quả. N-[(1S)-1-indanyl]-7-[(1R)-3α-hydroxy-4α-(sulfamoyloxymetyl)xyclopentyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (sau đây còn được gọi là "MLN4924") và tương tự được biết đến là hợp chất mà ức chế chức năng hoạt hóa Nedd8 của

NAE (tài liệu sáng chế 1). MLN4924 là hợp chất có cấu trúc pyrolopyrimidin, và đặc trưng ở chỗ có nhóm amino được thế ở vị trí số 4. MLN4924 gây ra sự tích tụ nhóm protein chất nền CRL qua quy trình ức chế liên hợp Nedd8, nhờ đó gây ra sự ngừng tăng sinh tế bào và cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (tài liệu phi sáng chế 4). Hiện tại, sự phát triển của MLN4924 làm thuốc chống khối u đã được nâng cấp (tài liệu sáng chế 2); và, ngoài việc sử dụng riêng MLN4924, các thí nghiệm sử dung hỗn hợp gồm MLN4924 và các thuốc chống ung thư khác cũng đã được tiến hành (tài liệu phi sáng chế 5 và 6). Tuy nhiên, phần lớn MLN4924 được sử dụng được chuyển đến các hồng huyết cầu trong máu; như vậy, vấn đề sự giảm nồng độ huyết thanh từ nồng độ cần để đảm bảo các tác dụng thuốc nguyên gốc của MLN4924 được xác định (tài liệu phi sáng chế 6). Hơn nữa, do MLN4924 ức chế cacbonic anhydraza II, mà được biểu hiện cao thậm chí trong các cơ quan bình thường, như các hồng huyết cầu, thận, não, và mắt, có mối lo ngại là MLN4924 gây ra các tác dụng phụ, cụ thể là rối loạn điện giải, chứng nhược hành khứu, nhiễm axit chuyển hóa, đa niệu, sỏi niệu, và chứng loạn cảm giác (tài liệu phi sáng chế 8). Dưới các trường hợp như vậy, có mong muốn chất ức chế NAE mới mà bảo đảm hoạt tính ức chế NAE, nhưng có tác dụng ức chế cacbonic anhydraza II nhỏ hơn.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số WO2006084281

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO2012061551

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Nature Rev Mol Cell Biol, 2009, 10 (5): 319-31.

Tài liệu phi sáng chế 2: Genes & Cancer, 20101; 1 (7): 690-699

Tài liệu phi sáng chế 3: Journal of Cellular Physiology, 2000, 183, 10-17

Tài liệu phi sáng chế 4: Nature, 2009, 9; 458 (7239): 732-6

Tài liệu phi sáng chế 5: Mol Cancer Ther, 2014, 13 (6); 1625-1635

Tài liệu phi sáng chế 6: Mol Cancer Ther, 2012, 11 (4): 942-951

Tài liệu phi sáng chế 7: 9th International ISSX Meeting Abstract, p. 108

Tài liệu phi sáng chế 8: Israel Medical Association Journal, 2003, 5, April, 260-263

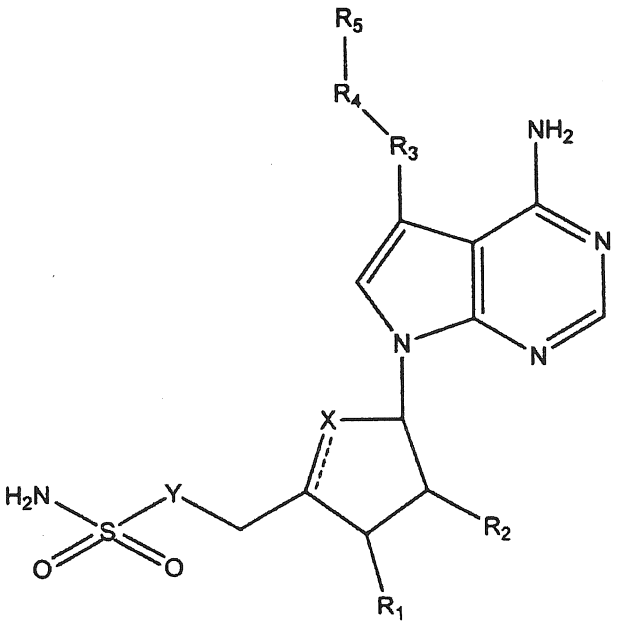
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrolopyrimidin mới hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế NAE, tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào, và hoạt tính ức chế cacbonic anhydraza II giảm. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến NAE, cụ thể là các khối u, trên cơ sở hoạt tính ức chế NAE của nó.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu các hợp chất có hoạt tính ức chế NAE, và đã tìm ra là hợp chất mới có công thức (A) dưới đây, mà đặc trưng ở chỗ chứa nhóm vinylen, nhóm etynylen, nhóm arylen, hoặc nhóm heteroarylen ở vị trí số 5 (R_3 trong công thức (A)) của cấu trúc pyrolopyrimidin, hoặc muối của nó, có hoạt tính ức chế NAE vượt trội cũng như hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào vượt trội chống lại các dòng tế bào khối u. Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng hợp chất hoặc muối của nó làm giảm hoạt tính ức chế anhydraza II. Với các phát hiện này, các tác giả sáng chế đã hoàn thiện sáng chế.



(A)

trong đó:

------

là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X là -O-, -CH_2-, hoặc -CH=;

Y là -NH- hoặc -O-;

R_1 là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm amino;

R_2 là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm amino;

R_3 là nhóm vinylen, nhóm etynylen, nhóm C6-C14 arylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O;

R_4 là liên kết, nhóm metylen, hoặc nhóm C3-C7 xycloalkyliden;

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6;

R_6 là

halogen,

nhóm hydroxy,

nhóm xyano,

nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

nhóm carbamoyl,

nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O,

nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có thể có, một hoặc nhiều nhóm hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, làm phần tử thế,

nhóm amino,

nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm phần tử thế,

nhóm C1-C6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O làm phần tử thế,

nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế,

nhóm C1-C6 alkylthio,

nhóm C1-C6 alkylsulfonyl, hoặc

nhóm aminosulfonyl,

nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt thì các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới hoặc muối của nó có công thức (A) nêu trên. Hợp chất mới này hữu ích làm thuốc ức chế NAE.

Rõ ràng là hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó được có hoạt tính ức chế NAE vượt trội, và ức chế sự phát triển của các tế bào u. Ngoài ra, do hoạt tính ức chế cacbonic anhydraza II của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó giảm dần, hiệu quả làm giảm nồng độ huyết thanh do sự chuyển dịch đến các hồng huyết cầu sẽ không xảy ra. Vì vậy, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là đặc biệt hữu ích làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị các khối u.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các hiệu quả ức chế sự phát triển HCT-116 của hợp chất thu được trong ví dụ 1.

Fig.2 thể hiện sự thay đổi trọng lượng cơ thể do hợp chất thu được trong ví dụ 1.

Fig.3 thể hiện các hiệu quả ức chế sự phát triển HCT-116 của hợp chất thu được trong ví dụ 55.

Fig.4 thể hiện sự thay đổi trọng lượng cơ thể do hợp chất thu được trong ví dụ 55.

Fig.5 thể hiện các hiệu quả ức chế sự phát triển CCRF-CEM của hợp chất thu được trong các ví dụ 122 và 64.

Fig.6 thể hiện sự thay đổi trọng lượng cơ thể do hợp chất thu được trong các ví dụ 122 và 64.

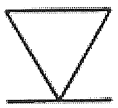
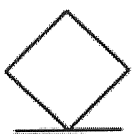
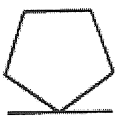
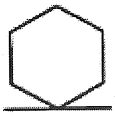
Mô tả chi tiết sáng chế

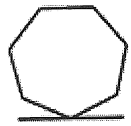
Các nhóm trong hợp phần có công thức (A) được mô tả dưới đây.

Trong công thức (A), "nhóm C6-C14 arylen" được thể hiện bằng R_3 nhóm hydrocarbon thơm hóa trị hai đơn vòng hoặc đa vòng có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Cụ thể hơn, các ví dụ về nhóm C6-C14 arylen bao gồm nhóm phenylen, nhóm naphtylen, và nhóm tetrahydro naphtylen. Nhóm phenylen hoặc nhóm naphtylen là tốt hơn.

Trong công thức (A), "nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O" được thể hiện bằng R_3 là nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có từ 1 đến 3 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O. Các ví dụ bao gồm nhóm thiazolylen, nhóm pyrazolylen, nhóm imidazolylen, nhóm thienylen, nhóm furylen, nhóm pyrolylen, nhóm oxazolylen, nhóm isoxazolylen, nhóm isothiazolylen, nhóm thiadiazolylen, nhóm triazolylen, nhóm tetrazolylen, nhóm pyridylen, nhóm pyrazylen, nhóm pyrimidinylen, nhóm pyridazinylen, nhóm indolylen, nhóm isoindolylen, nhóm indazolylen, nhóm triazolopyridilen, nhóm benzimidazolilen, nhóm benzoxazolylen, nhóm benzothiazolylen, nhóm benzothienylen, nhóm benzofuranylen, nhóm purinylen, nhóm quinolylen, nhóm isoquinolylen, nhóm quinazolinylen, nhóm quinoxalylen, nhóm metylendioxy phenylen, nhóm etylendioxy phenylen, nhóm dihydro benzofuranylen, nhóm benzoxazinylen, nhóm dihydrobenzoxazinylen, nhóm chromanylen, nhóm thiochromanylen, nhóm 1,1-dioxythiochromanylen, nhóm dihydro benzothienylen, và nhóm 1,1-dioxydihydro benzothienylen. Các ví dụ ưu tiên bao gồm nhóm heteroarylen đơn vòng có từ 1 đến 3 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm nhóm heteroarylen đơn vòng có 5 cạnh có 1 hoặc 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa bao gồm nhóm thiazolylen, nhóm pyrazolylen, nhóm imidazolylen, nhóm thienylen, và nhóm oxazolylen.

Trong công thức (A), "nhóm C3-C7 xycloalkyliden" là nhóm alkyliden bão hòa đơn vòng có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm các hợp chất dưới đây.

Nhóm xyclopropyliden (), Nhóm xyclobutyliden (), Nhóm xyclopentyliden (), Nhóm xyclohexyliden (), Nhóm xycloheptyliden

().

Các ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm xyclopropyliden.

Trong bản mô tả sáng chế này, "nhóm xycloalkyl" là nhóm hydrocarbon vòng hóa trị một bão hòa hoặc không bão hòa. Trừ khi được định nghĩa khác, thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm xycloalkyl đơn vòng, và xycloalkyl đa vòng như xycloalkyl hai vòng hoặc ba vòng.

Trong bản mô tả sáng chế này, "nhóm heteroxycloalkyl" là nhóm dị vòng hóa trị một bão hòa hoặc không bão hòa. Trừ khi được định nghĩa khác, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" bao gồm heteroxycloalkyl đơn vòng, và heteroxycloalkyl đa vòng như heteroxycloalkyl hai vòng hoặc ba vòng.

Trong công thức (A), nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà của "nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6" được thể hiện bằng R_5 là nhóm hydrocarbon vòng bão hòa có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, và nhóm xycloheptyl. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm xyclohexyl.

Trong công thức (A), nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hòa của "nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hòa mà có một hoặc nhiều R_6" được thể hiện bằng R_5 là nhóm hydrocarbon không bão hòa đơn vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm tetrahydronaphtyl, và nhóm 2,3-dihydroindenyl. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm phenyl, nhóm naphtyl, và nhóm 2,3-dihydroindenyl.

Trong công thức (A), các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O của "nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6" được thể hiện bằng R_5 bao gồm nhóm hexametylenimino, nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm furyl, nhóm pyrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isooxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl, nhóm metylendioxy phenyl,

nhóm etylen dioxyphenyl, nhóm benzofuranyl, nhóm dihydro benzofuranyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzooxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm purinyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl, nhóm 2,3-dihydro-1,4-benzoxazino, nhóm 1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiochromen-8-yl, nhóm 2,3-dihydro benzothiophen-7-yl, và nhóm 1,1-dioxo-2,3-dihydro benzothiophen-7-yl. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm heteroxycloalkyl không bão hòa có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng có từ 1 đến 3 của ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, và O. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl, nhóm 2,3-dihydro-1,4-benzoxazino, nhóm 1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiochromen-8-yl, nhóm 2,3-dihydro benzothiophen-7-yl, và nhóm 1,1-dioxo-2,3-dihydro benzothiophen-7-yl.

Trong công thức (A), các ví dụ về "halogen" được thể hiện bằng R_6 bao gồm flo, clo, brom, và iot. Các ví dụ ưu tiên bao gồm flo và clo.

Trong công thức (A), nhóm C1-C6 alkyl của "nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, và hexyl. Metyl là tốt hơn.

Trong công thức (A), nhóm C1-C6 alkoxy của "nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, và nhóm tert-butoxy. Nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, và nhóm isopropoxy là tốt hơn.

Trong công thức (A), halogen của "nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là các halogen được liệt kê nêu trên, và tốt hơn là flo. Số lượng các halogen được thế là từ 1 đến 3, tốt hơn là 2 hoặc 3.

Trong công thức (A), nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà của "nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là nhóm xycloalkyl bão hoà có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, và nhóm xycloheptyl. Nhóm xyclopropyl là tốt hơn. Số lượng các nhóm xycloalkyl bão hoà được thế tốt hơn là 1.

Trong công thức (A), nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O của "nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà được mô tả nêu trên. Các ví dụ ưu tiên bao gồm nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng có từ 1 đến 3 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, và O. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có 1 hoặc 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, và O. Các ví dụ đặc biệt được ưu tiên bao gồm nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, và nhóm pyridyl. Số lượng các nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà được thế tốt hơn là 1.

Trong công thức (A), các ví dụ được ưu tiên của "nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 bao gồm nhóm metoxy, nhóm diflo metoxy, nhóm triflo metoxy, nhóm xyclopropyl metoxy, nhóm 3-pyridyl metoxy, nhóm pyrazol-1-ylmetoxy, nhóm etoxy, nhóm 2,2,2-triflo etoxy, nhóm n-propoxy, và nhóm isopropoxy.

Trong công thức (A), các ví dụ được ưu tiên của "nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 bao gồm nhóm benzyloxy, và nhóm 3-carbamoyl benzyloxy.

Trong công thức (A), nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino của "nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm

phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là, trong số các nhóm C1-C6 alkyl nêu trên, nhóm amino có một phần tử được thế hoặc hai phần tử được thế bằng nhóm C1-C4 alkyl. Các ví dụ bao gồm nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm dietylamino, nhóm metyletylamino, nhóm isopropylamino, nhóm xyclobutylmetylamino, và nhóm dimetylamino. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm dimetylamino, và nhóm isopropylamino.

Trong công thức (A), "nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 tốt hơn là nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm isopropylamino, nhóm hydroxyetylamino, nhóm dimetylamino, hoặc nhóm phenylmetylamino (nhóm benzylamino).

Trong công thức (A), "nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl" được thể hiện bằng R_6 là nhóm carbonyl được thế bằng nhóm alkoxy nêu trên. Các ví dụ bao gồm nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm n-propoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm 1-metylpropoxycarbonyl, nhóm n-butoxycarbonyl, nhóm isobutoxycarbonyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm 2-metyl-butoxycarbonyl, nhóm neopentyloxycarbonyl, và nhóm pentan-2-yloxycarbonyl. Nhóm metoxycarbonyl là tốt hơn.

Trong công thức (A), "nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O" được thể hiện bằng R_6 là nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà được mô tả nêu trên, tốt hơn là nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh đơn vòng có 1 hoặc 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, và tốt hơn nữa là nhóm pyridyl.

Trong công thức (A), các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O của "nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm 2-oxo-1-pyrolidinyl, nhóm 4-oxo-1-piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm hexametylenimino, nhóm morpholino, nhóm thiomorpholino, nhóm 1,1-dioxo-thiomorpholino, nhóm homopiperazinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm 9-oxa-3-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl, và nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm heteroxycloalkyl bão hoà có từ 5 đến 10 cạnh đơn vòng hoặc hai vòng có từ 1 đến 4 của ít nhất

một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, và O. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm 2-oxo-1-pyrolidinyl, nhóm 4-oxo-1-piperidinyl, nhóm morpholino, nhóm thiomorpholino, nhóm 1,1-dioxo-thiomorpholino, nhóm 9-oxa-3-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl, và nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl.

Trong công thức (A), halogen của "nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 là halogen được liệt kê ở trên, tốt hơn là flo, clo, v.v., và tốt hơn nữa là flo.

Trong công thức (A), các ví dụ về nhóm C1-C6 alkyl của "nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 bao gồm, trong số các nhóm alkyl nêu trên, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là nhóm metyl.

Trong công thức (A), các ví dụ được ưu tiên của "nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế" được thể hiện bằng R_6 bao gồm nhóm azetidinyl, nhóm 3-hydroxy azetidin-1-yl, nhóm pyrolidinyl, nhóm 3-flopyrolidin-1-yl, nhóm 3-hydroxy pyrolidin-1-yl, nhóm 3-carboxy-1-pyrolidin-1-yl, nhóm piperidinyl, nhóm 4-oxo-1-piperidinyl, nhóm 3-hydroxy-1-piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm 4-metyl piperazin-1-yl, nhóm 4-oxo-1-piperidinyl, nhóm morpholino, nhóm thiomorpholino, nhóm 1,1-dioxo-thiomorpholino, nhóm 9-oxa-3-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl, và nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl.

Trong công thức (A), "nhóm C1-C6 alkylthio" được thể hiện bằng R_6 là nhóm thio có nhóm C1-C6 alkyl nêu trên, tốt hơn là nhóm C1-C4 alkylthio, tốt hơn nữa là nhóm metylthio hoặc nhóm etylthio.

Trong công thức (A), "nhóm C1-C6 alkylsulfonyl" được thể hiện bằng R_6 là nhóm sulfonyl có nhóm C1-C6 alkyl nêu trên, tốt hơn là nhóm C1-C4 alkylsulfonyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl sulfonyl hoặc nhóm etyl sulfonyl.

Y trong công thức (A) là -NH- hoặc -O-, tốt hơn là -NH-.

R_1 trong công thức (A) là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm xyano hoặc nhóm amino, tốt hơn là hydrogen, flo hoặc nhóm hydroxy, tốt hơn nữa là nhóm hydroxy.

R_2 trong công thức (A) là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm xyano hoặc nhóm amino, tốt hơn là hydrogen, flo, hoặc nhóm hydroxy, tốt hơn nữa là hydrogen hoặc nhóm hydroxy, còn tốt hơn nữa là nhóm hydroxy.

R_3 trong công thức (A) tốt hơn là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng có 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, và O, tốt hơn nữa là nhóm etynylen.

R_4 trong công thức (A) tốt hơn là liên kết.

R_5 trong công thức (A) tốt hơn là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6.

Tốt hơn nữa là, R_5 là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O, và có một hoặc nhiều R_6.

Tốt hơn nữa là, R_5 là nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà hoặc nhóm phenyl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6, còn tốt hơn nữa là nhóm phenyl, nhóm thienyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm 1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl, nhóm 2,3-dihydro-1,4-benzoxazino, nhóm 1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiochromen-8-yl, nhóm 2,3-dihydro benzothiophen-7-yl, hoặc nhóm 1,1-dioxo-2,3-dihydro benzothiophen-7-yl mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Nếu R_5 là nhóm heteroxycloalkyl không bão hòa, R_5 tốt hơn là nhóm 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinyl, nhóm 3,4-dihydro-2H-thiochromen-8-yl, nhóm 2,3-dihydro benzothiophen-7-yl hoặc tương tự, tốt hơn nữa là nhóm 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinyl. Các nhóm heteroxycloalkyl không bão hòa có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Nếu R_5 có R_6, số lượng R_6 ví dụ là từ 1 đến 5, tốt hơn là từ 1 đến 3.

Nếu R_5 có một hoặc nhiều R_6, R_6 là một trong số:

(i-1) halogen,

(i-2) nhóm hydroxy,

(i-3) nhóm xyano,

(i-4) nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

(i-5) nhóm carbamoyl,

(i-6) nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

(i-7) nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O,

(i-8) nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế,

(i-9) nhóm amino,

(i-10) nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm phần tử thế,

(i-11) nhóm C1-6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế,

(i-12) nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế,

(i-13) nhóm C1-C6 alkylthio,

(i-14) nhóm C1-C6 alkylsulfonyl,

(i-15) nhóm aminosulfonyl.

Nếu R_5 có một hoặc nhiều R_6, R_6 trong công thức (A) tốt hơn nữa là một trong số:

(ii-1) halogen,

(ii-2) nhóm hydroxy,

(ii-3) nhóm xyano,

(ii-4) nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

(ii-5) nhóm carbamoyl,

(ii-6) nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

(ii-7) nhóm heteroxycloalkyl không bão hòa đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có 1 hoặc 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O,

(ii-8) nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh mà có từ 1 đến 4 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế,

(ii-9) nhóm amino,

(ii-10) nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl, làm phần tử thế,

(ii-11) nhóm C1-6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế,

(ii-12) nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế

(ii-13) nhóm C1-C4 alkylthio,

(ii-14) nhóm C1-C4 alkylsulfonyl, hoặc

(ii-15) nhóm aminosulfonyl.

Nếu R_5 có một hoặc nhiều R_6, R_6 trong công thức (A) tốt hơn nữa là một trong số:

(iii-1) flo, clo

(iii-2) nhóm hydroxy,

(iii-3) nhóm xyano,

(iii-4) nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

(iii-5) nhóm carbamoyl,

(iii-6) nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

(iii-7) nhóm pyridinyl,

(iii-8) nhóm azetidinyl, nhóm hydroxy azetidinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm dioxit

thiomorpholinyl, nhóm metyl piperazinyl, nhóm hydroxy piperidinyl, nhóm oxopiperidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm hydroxy pyrolidinyl, nhóm oxopyrolidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm carboxyl pyrolidinyl, nhóm flo pyrolidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm 9-oxa-3-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl,

(iii-9) nhóm amino,

(iii-10) nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm isopropylamino, nhóm hydroxyetylamino, nhóm dimetylamino, nhóm phenyl metylamino,

(iii-11) nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế,

(iii-12) nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế

(iii-13) nhóm C1-C4 alkylthio,

(iii-14) nhóm C1-C4 alkylsulfonyl, hoặc

(iii-15) nhóm aminosulfonyl.

Nếu R_5 có một hoặc nhiều R_6, R_6 trong công thức (A) tốt hơn nữa là một trong số:

(iv-1) flo, clo

(iv-2) nhóm hydroxy,

(iv-3) nhóm xyano,

(iv-4) nhóm metyl,

(iv-7) nhóm 3-flo pyrolidinyl, nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm 3-hydroxy azetidinyl, nhóm azetidinyl,

(iv-9) nhóm amino,

(iv-10) nhóm metylamino,

(iv-11) nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen hoặc nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà làm phần tử thế, hoặc

(iv-13) nhóm C1-C4 alkylthio.

Nếu R_5 có một hoặc nhiều R_6, R_6 trong công thức (A) tốt hơn nữa là một trong số:

(v-1) flo,

(v-4) nhóm metyl,

(v-7) nhóm heteroxycloalkyl bão hòa được chọn từ nhóm gồm có 3-flo pyrolidinyl, 3-hydroxy azetidinyl, và azetidinyl,

(v-9) nhóm amino,

(v-10) nhóm metylamino,

(v-11) nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều nhóm xyclopropyl, hoặc

(v-13) nhóm C1-C4 alkylthio.

Nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau.

Hợp chất có công thức (A) tốt hơn là hợp chất có hoạt tính ức chế enzym cao kháng NAE mà thường được thử nghiệm bằng phương pháp đã biết, tốt hơn nữa là, hợp chất mà nồng độ (IC_{50}) của hợp chất đó là 0,03μM hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là hợp chất có IC_{50} là 0,01μM hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là hợp chất có IC_{50} là 0,003μM hoặc ít hơn mà nhờ đó 50% enzym có thể được ức chế.

Hợp chất có công thức (A) tốt hơn là hợp chất có hoạt tính ức chế sự phát triển khối u cao mà có thể được thử nghiệm bằng phương pháp đã biết, tốt hơn nữa là, hợp chất mà nồng độ (IC_{50}) của hợp chất là 0,01 μM hoặc ít hơn, còn tốt hơn nữa là hợp chất có IC_{50} là 0,003μM hoặc ít hơn mà nhờ đó 50% sự phát triển khối u có thể được ức chế.

Hợp chất có công thức (A) tốt hơn là hợp chất có hoạt tính ức chế enzym yếu kháng lại cacbonic anhydraza II, và hoạt tính này thường được thử nghiệm bằng phương pháp đã biết. Tốt hơn nữa là hợp chất có công thức (A) là hợp chất sao cho nồng độ (IC_{50}) của hợp chất đó là 0,03μM hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là hợp chất có IC_{50} là 0,1μM hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa là hợp chất có IC_{50} là 0,3μM hoặc nhiều hơn, và tốt hơn thêm nữa là hợp chất có IC_{50} là 1,0μM hoặc nhiều hơn mà nhờ đó 50% enzym được ức chế.

Các ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó trong công thức (A),

R_1 là hydro, flo, hoặc nhóm hydroxy;

R_2 là hydro, flo, hoặc nhóm hydroxy; và

R_3 là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có từ 1 đến 4 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, hoặc muối của nó.

Các ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó trong công thức (A),

R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là hydro hoặc nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng có 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O;

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6; nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6; hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O, và có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6;

R_6 là

halogen,

nhóm hydroxy,

nhóm xyano,

nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

nhóm carbamoyl,

nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O,

nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế,

nhóm amino,

nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl,

nhóm C1-6 alkoxy mà có thể có, ở dạng phần tử thế, một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế,

nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế,

nhóm C1-C4 alkylthio,

nhóm C1-C4 alkylsulfonyl, hoặc

nhóm aminosulfonyl,

(nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau), hoặc muối của nó.

Các ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó, trong công thức (A), R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là hydro hoặc nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng có 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O;

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6; nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6; hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6;

R_6 là flo, clo, nhóm hydroxy, nhóm xyano,

nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

nhóm pyridinyl mà có thể có ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm gồm có halogen, nhóm hydroxy, và nhóm C1-C4 alkyl,

nhóm heteroxycloalkyl bão hòa được chọn từ nhóm gồm có nhóm azetidinyl, nhóm hydroxy azetidinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm dioxit thiomorpholinyl, nhóm metyl piperazinyl, nhóm hydroxy piperidinyl, nhóm oxopiperidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm hydroxy pyrolidinyl, nhóm oxopyrolidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm carboxyl pyrolidinyl, nhóm flo pyrolidinyl và nhóm morpholinyl,

nhóm amino, nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm isopropylamino, nhóm

hydroxyetylamino, nhóm dimetylamino, nhóm phenyl metylamino,

nhóm 9-oxa-3-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl,

nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl,

nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, làm phần tử thế,

nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế,

nhóm C1-C4 alkylthio,

nhóm C1-C4 alkylsulfonyl, hoặc

nhóm aminosulfonyl

(nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau), hoặc muối của nó.

Các ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó trong công thức (A),

R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen;

R_4 là liên kết;

R_5 là nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, hoặc

nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O, và có một hoặc nhiều R_6; và

R_6 là

flo,

clo,

nhóm hydroxy,

nhóm xyano,

nhóm metyl,

nhóm 3-flo pyrolidinyl,

nhóm morpholinyl,

nhóm thiomorpholinyl,

nhóm 3-hydroxy azetidinyl,

nhóm azetidinyl,

nhóm amino,

nhóm metylamino,

nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm C1-C4 alkylthio làm phần tử thế

(nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau), hoặc muối của nó.

Các ví dụ được ưu tiên hơn của hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó, trong công thức (A), Y là -NH-;

R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen;

R_4 là liên kết;

R_5 là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl có một hoặc nhiều R_6, hoặc

nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6; và R_6 là

flo,

nhóm metyl,

3-flo pyrolidinyl,

3-hydroxy azetidinyl,

azetidinyl,

nhóm amino,

nhóm metylamino,

nhóm C1-C6 alkoxy mà có nhóm xyclopropyl, hoặc

nhóm C1-C4 alkylthio

(nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau), hoặc muối của nó.

Cụ thể là, các ví dụ được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế bao gồm:

4-amino-5-[2-(2,6-diflo phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-diflo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(metylamino)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-flo pyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-etoxy-5-flo-phenyl]morpholin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-4,6-diflo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-phenyl]thio morpholin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(3-hydroxy azetidin-1-yl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[4-(azetidin-1-yl)-2,6-diflo-phenyl]etynyl]-7-[(1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-propoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[2-flo-6-(2,2,2-triflo etoxy)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfanyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin; 4-amino-5-[2-[2-(xyclopropyl metoxy)-6-flo-phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin;

4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-amino-5-[2-(2,6-diflo phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat; và các muối của các hợp chất này,

tốt hơn nữa là,

4-amino-5-[2-(2,6-diflo phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-diflo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(metylamino)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-flo pyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-4,6-diflo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(3-hydroxy azetidin-1-yl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[4-(azetidin-1-yl)-2,6-diflo-phenyl]etynyl]-7-[(1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-propoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfanyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin; 4-amino-5-[2-[2-(xyclopropyl metoxy)-6-flo-phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin;

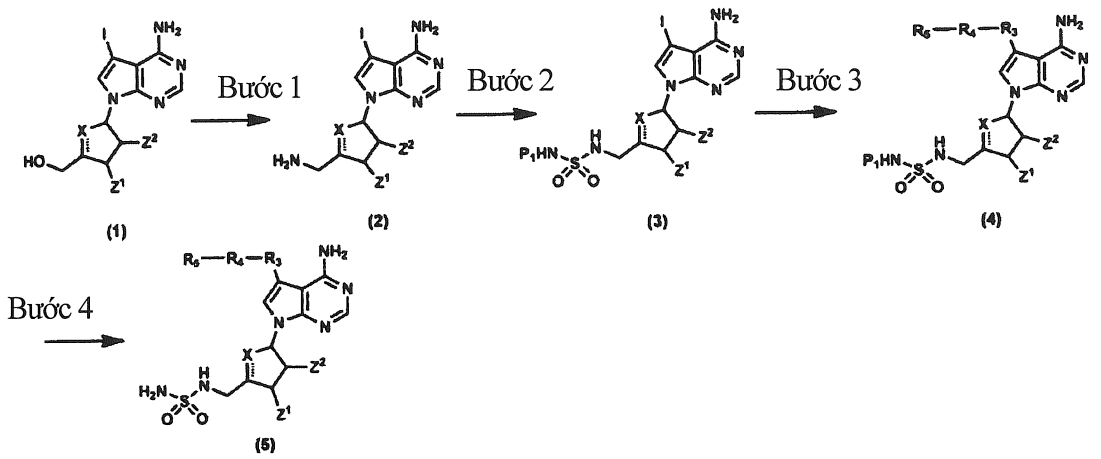
4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin; và các muối của các hợp chất này.

Phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ như bằng các phương pháp điều chế dưới đây hoặc các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ phản ứng này.

Phương pháp điều chế A



Trong công thức này, Z^1 và Z^2 là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm xyano hoặc nhóm bảo vệ chúng.

P_1 là nhóm bảo vệ của nhóm amino.

R_3 là nhóm vinylen, nhóm etynylen, nhóm C6-C14 arylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O.

R_4 là liên kết đơn, nhóm metylen, hoặc C3-C7 xycloalkyliden.

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6;
nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6; hoặc
nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, O, và có thể được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

R_6 là
halogen;
nhóm hydroxy;
nhóm xyano;
nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế;
nhóm carbamoyl, nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl;
nhóm C4-C7 xycloalkyl không bão hòa mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C4 alkyl, hoặc nhóm carbamoyl làm phần tử thế;

nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O;
nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm carboxyl, nhóm dioxit, hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế;
nhóm amino;
nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm phần tử thế;
nhóm C1-C6 alkoxy có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế;
nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế;
nhóm C1-C4 alkylthio;
nhóm C1-C4 alkylsulfonyl; hoặc
nhóm aminosulfonyl.

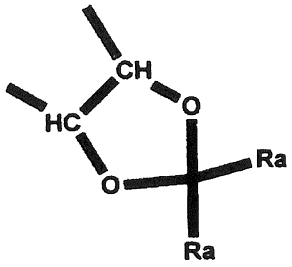
nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, các R_6 có thể là giống hoặc khác nhau.

là -O-, -CH_2- hoặc =CH.

Bước 1

Bước này điều chế hợp chất (2) sử dụng hợp chất có công thức (1) (trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (1) có thể gọi tắt là hợp chất (1); tương tự, các hợp chất được thể hiện bằng các công thức từ 2 đến 30 có thể được gọi tắt là các hợp chất (2) đến (30)) làm nguyên liệu thô, qua phản ứng Mitsunobu sử dụng nitơ ái nhân, và phản ứng khử bảo vệ tiếp theo.

Trong hợp chất (1), nếu Z^1 và/hoặc Z^2 là nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy, các ví dụ về nhóm bảo vệ này bao gồm nhóm dimetyl axetal, nhóm benzyliden axetal, nhóm benzoyl, và nhóm tert-butyl dimetyl silyloxy. Z^1 và Z^2 có thể tạo thành cấu trúc dưới đây, hoặc tương tự,



(trong đó Ra là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là hydro, metyl, etyl, phenyl, xyclohexyl hoặc xyclopentyl)

cùng với nguyên tử cacbon liên kết vào đó. Các ví dụ về nitơ ái nhân bao gồm phtalimit. Nếu phtalimit được sử dụng làm nitơ ái nhân thì lượng phtalimit được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol trên mỗi moil hợp chất (1).

Phản ứng Mitsunobu thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ như phương pháp được mô tả trong tài liệu Synthesis, p. 1 (1981); hoặc phương pháp tương tự.

Các ví dụ về este của axit azodicarboxylic được sử dụng cho phản ứng Mitsunobu bao gồm dietyl azodicarboxylat và diisopropyl azodicarboxylat. Este của axit azodicarboxylic như vậy có thể được sử dụng với lượng từ 1 đến 10 mol, và tốt hơn là từ 1 đến 5 mol trên mỗi mol hợp chất (1).

Các ví dụ về các hợp chất phosphin được sử dụng trong phản ứng Mitsunobu bao gồm triphenylphosphin và tributylphosphin, và lượng hợp chất phosphin được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol trên mỗi mol hợp chất (1).

Các ví dụ về dung môi bao gồm tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của nitơ ái nhân thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); hoặc phương pháp tương tự.

Việc loại bỏ nhóm phtalimit có thể được thực hiện sử dụng chất trung gian phtalimit được tách hoặc bằng cách sử dụng trực tiếp dung dịch phản ứng Mitsunobu, với hydrazin, hydroxylamin, metylamin, etylamin, n-butylamin, v.v. làm chất phản ứng khử bảo vệ. Lượng chất phản ứng khử bảo vệ cụ thể là một đẳng mol trên lượng mol dư mỗi mol hợp chất (1).

Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi rượu (etanol, metanol, v.v.), axetonitril, diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100

giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 2

Bước này điều chế hợp chất (3) bằng cách cho chất phản ứng tạo sulfamoyl phản ứng với hợp chất (2).

Chất phản ứng tạo sulfamoyl có thể mua từ các nhà sản xuất thương mại, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết sử dụng, ví dụ như sulfamoyl clorua, 1-aza-4-azoniabixyclo [2.2.2]octan -4-ylsulphonyl(tert-butoxycarbonyl)azanit hoặc tương tự. Lượng chất phản ứng tạo sulfamoyl được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất (2).

Các ví dụ về nhóm bảo vệ của nhóm amino bao gồm nhóm C1-C6 alkyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm axetyl, và nhóm propionyl.

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, imidazol, và DBU. Nếu bazơ được sử dụng thì lượng bazơ thường là từ 1 đến 30 mol, tốt hơn là 1 đến 10 mol trên mỗi mol hợp chất (2).

Các ví dụ về dung môi bao gồm axetonitril, diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 3

Sử dụng hợp chất (3) làm nguyên liệu thô, bước này điều chế hợp chất (4) bằng phản ứng ghép cặp (ghép cặp Sonogashira, ghép cặp Suzuki-Miyaura, v.v.). Bước này có thể được thực hiện qua nhiều bước nếu cần, và có thể được kết hợp một cách thích hợp với phản ứng bảo vệ, phản ứng khử bảo vệ.

Ví dụ, trong số các hợp chất (4), hợp chất mà trong đó R_3 có nhóm alkynylen có thể thu được bằng phản ứng ghép cặp (Sonogashira), sử dụng hợp chất (3) và hợp chất: H-C≡C-R_4-R_5 (trong đó R_4 và R_5 như được định nghĩa nêu trên).

Trong trường hợp này, hợp chất: H-C≡C-R_4-R_5 (trong đó R_4 và R_5 như được định

nghĩa nêu trên) có thể được mua từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Lượng hợp chất này là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 3 mol trên mỗi mol hợp chất (3).

Bước này thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ phương pháp được mô tả trong tài liệu Chemical Reviews, Vol. 107, p. 874 (2007). Ví dụ, bước này có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và bazơ trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng.

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng được trong bước này bao gồm các chất xúc tác paladi (như paladi axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, v.v.). Nếu cần, phối tử (như triphenylphosphin, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được thêm vào, và chất phản ứng đồng (như đồng iođua, đồng axetat, v.v.) được sử dụng làm chất đồng xúc tác. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thay đổi phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường là từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5 mol trên mỗi mol hợp chất (4). Lượng phối tử được sử dụng thường là từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol trên mỗi mol hợp chất (4). Lượng chất đồng xúc tác thường là từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,001 đến 2 mol trên mỗi mol hợp chất (4).

Hơn nữa, bazơ có thể được thêm vào trong phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, hoặc butyl lithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro carbonat, natri carbonat, kali carbonat, xesi carbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Trong số này, các bazơ hữu cơ như trietylamin và diisopropyletylamin là tốt hơn. Lượng bazơ được sử dụng thường là từ 0,1 đến 50 mol, và tốt hơn là từ 1 đến 20 mol trên mỗi mol hợp chất (4).

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và là bất kỳ dung môi nào mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các hydrocarbon (như benzen, toluen, và dimetylbenzen), nitril (như axetonitril), ete (như dimetoxyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, v.v.), rượu (như metanol, etanol, v.v.), các dung môi phân cực aprotic (như dimetylformamit, dimetylsulfoxit, hexametyl phosphoramit, v.v.), nước, và các hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là

từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 150°C.

Hơn nữa, bước này cũng có thể được thực hiện bằng phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura sử dụng hợp chất (3) và hợp chất bo hữu cơ (hợp chất axit boric, este của axit boric, v.v.) có phần tử thế $-R_3-R_4-R_5$ (trong đó R_3, R_4, và R_5 là như được định nghĩa nêu trên).

Trong phương pháp này, hợp chất bo hữu cơ có thể mua từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Lượng hợp chất bo hữu cơ được sử dụng là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 3 mol trên mỗi mol hợp chất (3).

Trong phương pháp này, phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong tài liệu Chemical Reviews, Vol. 95, p. 2457 (1995); hoặc phương pháp tương tự.

Các ví dụ về chất xúc tác phản ứng được sử dụng cho phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura bao gồm tetrakis triphenylphosphin paladi (0), bis (triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, và phức 1,1'-bis (diphenyl phosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan. Lượng chất xúc tác phản ứng được sử dụng phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Lượng chất xúc tác được sử dụng thường là từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5 mol trên mỗi mol hợp chất (3).

Các ví dụ về dung môi bao gồm các hydrocarbon (như benzen, toluen và dimetylbenzen), nitril (như axetonitril), ete (như dimetoxyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, v.v.), rượu (như metanol, etanol, v.v.), các dung môi phân cực aprotic (như dimetylformamit, dimetylsulfoxit, v.v.), và nước. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 4

Bước này điều chế hợp chất (5) bằng cách khử bảo vệ nhóm amino được bảo vệ của hợp chất (4). Việc khử bảo vệ thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); hoặc phương pháp tương tự. Ví dụ về nhóm bảo vệ là tert-butyloxycarbonyl. Nếu nhóm tert-butyl oxycarbonyl được sử dụng làm nhóm bảo vệ, việc khử

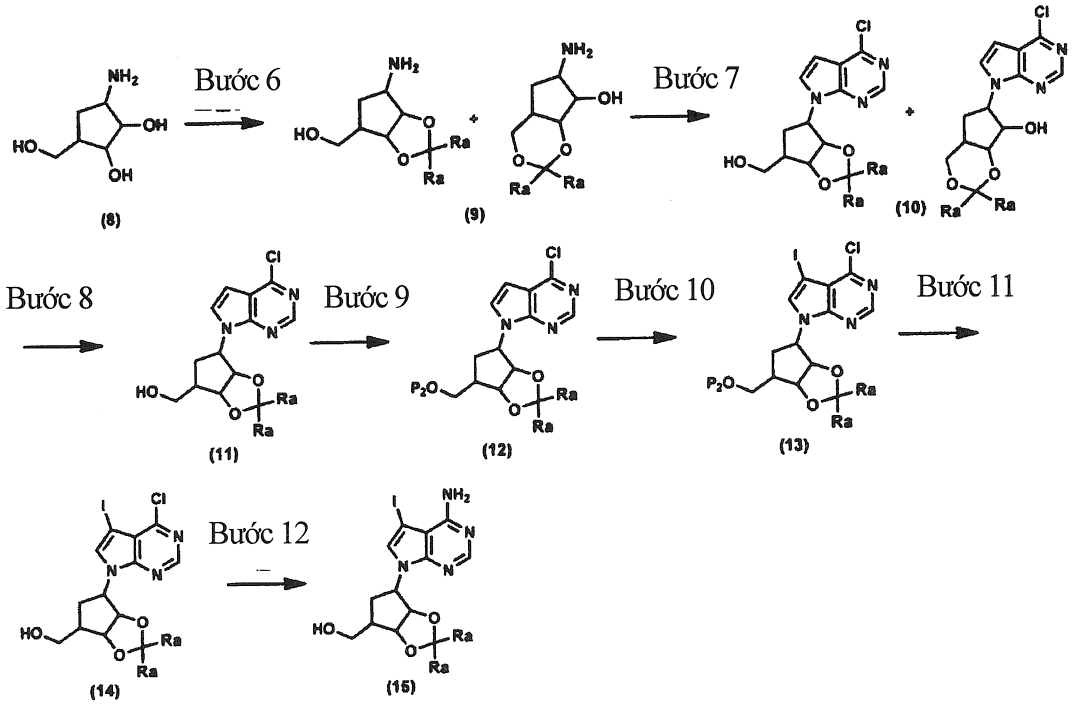
pháp được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); hoặc phương pháp tương tự.

Các ví dụ về chất xúc tác phản ứng bao gồm axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, pyridinium p-toluensulfonat, axit percloric, và axit sulfuric. Nếu chất xúc tác phản ứng được sử dụng thì lượng chất xúc tác phản ứng phụ thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác phản ứng thường là từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,5 mol, trên mỗi mol hợp chất (6).

Các ví dụ về dung môi bao gồm axetonitril, diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Hơn nữa, hợp chất (15) mà trong đó Z^1 và Z^2 trong công thức 1 là nhóm bảo vệ cụ thể của nhóm hydroxy có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế C dưới đây.

Phương pháp điều chế C



trong đó P_2 là nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy. Ra là như được định nghĩa nêu trên.

Bước 6

Bước này điều chế hợp chất (9) bằng cách bảo vệ hai nhóm hydroxy trong số các nhóm hydroxy của hợp chất (8). Phản ứng bảo vệ có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 5.

Bước 7

Bước này điều chế hỗn hợp chất đồng phân của hợp chất (10), mà là hợp chất pyrolopyrimidin, bằng cách cho hỗn hợp chất đồng phân của hợp chất (9) và 2-(4,6-diclo pyrimidin-5-yl)axetaldehyt phản ứng với sự có mặt của bazơ.

Lượng 2-(4,6-dicloro pyrimidin-5-yl)axetaldehyt là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 3 mol, trên mỗi mol hợp chất (9).

Phản ứng thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ phương pháp được mô tả trong tài liệu Tetrahedron Letters, 26 (16), 2001-2 (1985).

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, collidin, và DBU. Nếu bazơ được sử dụng thì lượng bazơ thường là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất (9).

Các ví dụ về dung môi bao gồm etanol, 2-propanol, 2-butanol, axetonitril, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 8

Bước này chuyển hóa hỗn hợp chất đồng phân của hợp chất (10) thành hợp chất (11) chỉ gồm có một trong số các chất đồng phân với sự có mặt của chất xúc tác axit.

Các ví dụ về axit bao gồm axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, pyridinium p-toluen sulfonat, axit percloric, và axit sulfuric. Lượng axit thường là từ 0,001 đến 10 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol hợp chất (10).

Các ví dụ về dung môi bao gồm axeton, 2-butanon, axetonitril, diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 1 đến 48 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 9

Bước này bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất (11) sử dụng hợp chất P_2-Cl (trong đó P_2 là nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy).

Phản ứng này thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); hoặc phương pháp tương tự.

Nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy được thể hiện bằng P_2 trong hợp chất P_2-Cl không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có chức năng bảo vệ. Các ví dụ bao gồm các nhóm alkyl thấp như

metyl, etyl, propyl, isopropyl, và tert-butyl; các nhóm alkylsilyl thấp như trimetylsilyl và tert-butyldimetylsilyl; các nhóm alkoxymetyl thấp như metoxymetyl và 2-metoxyetoxymetyl; tetrahydropyranyl; trimetylsilyletoxymetyl; các nhóm aralkyl như benzyl, p-metoxybenzyl, 2,3-dimetoxybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, và trityl; và các nhóm axyl như formyl, axetyl, và trifloroaxetyl. Cụ thể là, metyl, metoxymetyl, tetrahydropyranyl, trimetylsilyletoxymetyl, tert-butyldimetylsilyl, và axetyl là tốt hơn.

Hợp chất có thể thu mua từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Lượng hợp chất là từ 1 đến 20 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất (11).

Các ví dụ về bazơ bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, collidin, và DBU. Lượng bazơ thường là từ 1 đến 20 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất (11).

Các ví dụ về dung môi bao gồm axetonitril, diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 10

Bước này điều chế hợp chất (13) bằng cách cho hợp chất (12) phản ứng với iodosuxinimit, nhờ đó tạo ra nguyên tử iot.

Quy trình iot hóa có thể được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong tài liệu International Publication WO2006/102079, hoặc phương pháp tương tự. Lượng iodosuxinimit là từ 1 đến 20 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất (12).

Các ví dụ về dung môi bao gồm axeton, axetonitril, etyl axetat, diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 11

Bước này điều chế hợp chất (14) bằng cách khử bảo vệ nhóm hydroxy được bảo vệ của hợp chất (13).

Việc khử bảo vệ thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, như phương pháp được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); hoặc phương pháp tương tự.

Nếu nhóm tert-butyl dimetylsilyl được sử dụng làm nhóm bảo vệ thì ví dụ như

tetrabutylamoni florua được sử dụng làm chất phản ứng khử bảo vệ. Lượng chất phản ứng tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol hợp chất (13).

Dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng cho phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các ete (như 1,2-dimetoxyetan, tetrahydrofuran, v.v.), các dung môi phân cực aprotic (như N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, hexametyl phosphoryl amit), v.v.), và các hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C.

Bước 12

Bước này điều chế hợp chất (15) bằng cách cho hợp chất (14) phản ứng với amoniac hoặc muối của nó.

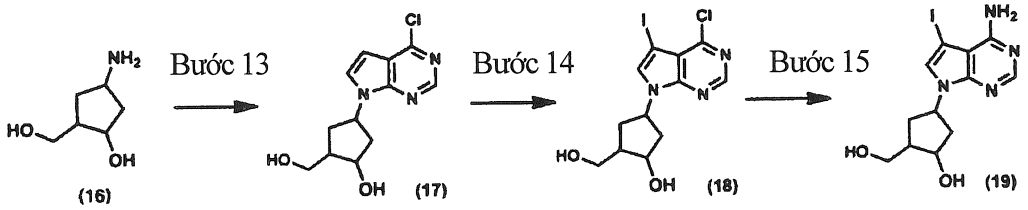
Lượng amoniac hoặc muối của nó được sử dụng trong bước này cụ thể là một đẳng mol so với lượng mol dư trên mỗi mol hợp chất (14).

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và bất kỳ dung môi nào mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi bao gồm nước, metanol, etanol, isopropanol, rượu tert-butyl, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N-metylpyrolidin-2-on, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là từ 30 phút đến 72 giờ.

Phương pháp điều chế D

Hơn nữa, hợp chất (19), mà là hợp chất mà trong đó Z^1 trong công thức 1 là nhóm hydroxy, Z^2 là hydro, và X là CH_2, có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế D dưới đây.



Bước 13

Bước này là cho hợp chất (16) phản ứng với 2-(4,6-dicloro pyrimidin-5-yl)axetaldehyt. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 7.

Bước 14

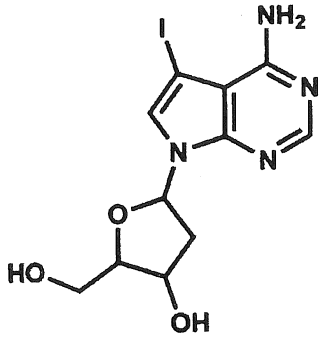
Bước này là cho sản phẩm phản ứng thu được trong bước 13 phản ứng với iodosuxinimit, nhờ đó tạo ra nguyên tử iot. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 10.

Bước 15

Bước này điều chế hợp chất (19) bằng cách cho sản phẩm phản ứng thu được trong bước 14 phản ứng với amoniac hoặc muối của nó. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 12.

Hợp chất (20)

Hơn nữa, hợp chất (20), mà là hợp chất mà trong đó Z^1 trong công thức 1 là nhóm hydroxy, Z^2 là hydro, và X là O, là hợp chất đã biết.

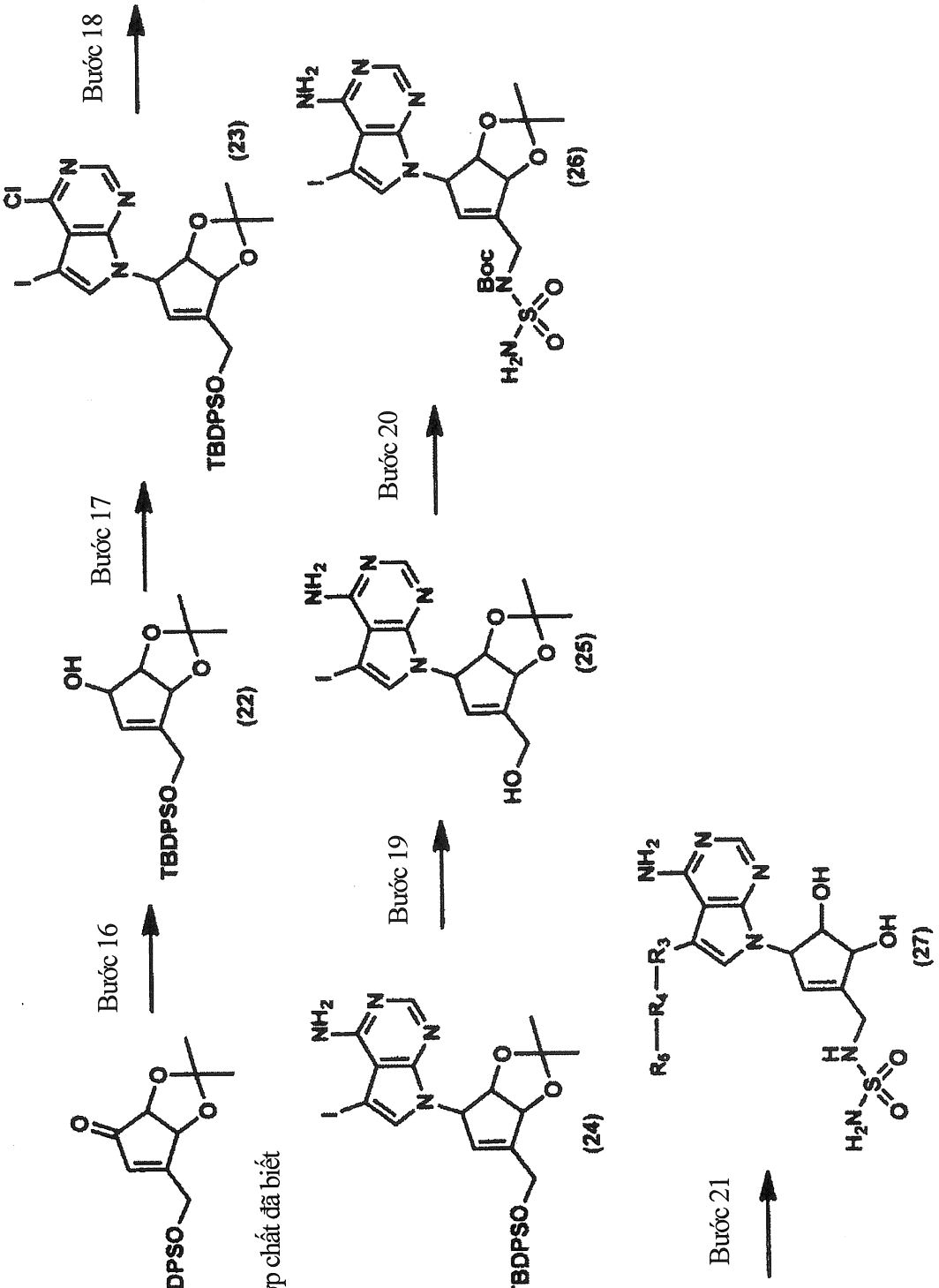


(20)

Phương pháp điều chế E

Hơn nữa, trong số các hợp chất theo sáng chế, hợp chất (27) mà trong đó R_1 và R_2 là các nhóm hydroxy, và

là =CH- có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế E dưới đây.


(21) hợp chất đã biết
Bước 16
Bước 17
Bước 18
Bước 19
Bước 20
Bước 21
TBDPSO
OH
Cl
NH2
HO
Boc
H2N
OH
(22)
(23)
(24)
(25)
(26)
(27)

trong đó R_3, R_4, và R_5 là như được định nghĩa nêu trên.

Bước 16

Bước này điều chế hợp chất (22) bằng cách khử nhóm carboxyl của hợp chất (21). Bước này được thực hiện với sự có mặt của chất khử. Trong bước này, lượng chất khử là từ 1 đến 20 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất (21). Các ví dụ về chất khử bao gồm natri borohydrua, lithi nhôm hydrua, chất phản ứng boran (như diboran), và diisobutyl nhôm hydrua.

Các ví dụ về dung môi bao gồm metanol, etanol, dietylete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, và toluen. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 17

Bước này điều chế hợp chất (23) bằng phản ứng Mitsunobu sử dụng hợp chất (22) làm nguyên liệu thô, và 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin làm chất ái nhân.

Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 1.

Bước 18

Bước này điều chế hợp chất (24) bằng cách cho hợp chất (23) phản ứng với amoniac hoặc muối của nó. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 12.

Bước 19

Bước này điều chế hợp chất (25) bằng cách khử bảo vệ nhóm hydroxy được bảo vệ của hợp chất (24). Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 11.

Bước 20

Bước này điều chế hợp chất (26) bằng phản ứng Mitsunobu sử dụng hợp chất (25) làm nguyên liệu thô, và tert-butyl sulfamoyl carbamat làm chất ái nhân.

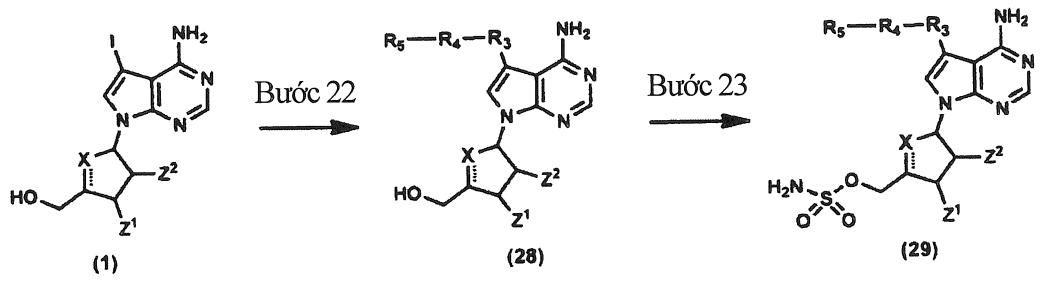
Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 1.

Bước 21

Bước này điều chế hợp chất (27) sử dụng hợp chất (26) làm nguyên liệu thô, bằng cách khử bảo vệ nhóm amino được bảo vệ sau phản ứng ghép cặp (ghép cặp Sonogashira, ghép cặp Suzuki-Miyaura, v.v.). Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 3 và bước 4.

Phương pháp điều chế F

Hơn nữa, trong số các hợp chất theo sáng chế, hợp chất (29) mà trong đó R_1 và R_2 là giống hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm xyano, hoặc nhóm bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế F dưới đây.



trong đó X, R_3, R_4, R_5, Z^1, và Z^2 là như được định nghĩa nêu trên.

Bước 22

Bước này điều chế hợp chất (28) bằng phản ứng ghép cặp (ghép cặp Sonogashira, ghép cặp Suzuki-Miyaura, v.v.) sử dụng hợp chất (1) làm nguyên liệu thô. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 3.

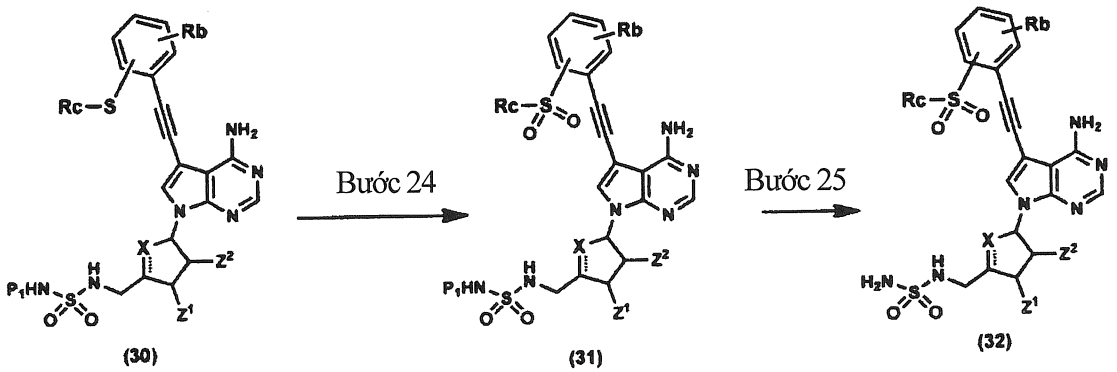
Bước 23

Bước này điều chế hợp chất (29) bằng cách cho hợp chất (28) phản ứng với chất phản ứng tạo ra sulfamoyl.

Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 2. Bước này có thể được thực hiện qua nhiều bước nếu cần, và có thể được kết hợp một cách thích hợp với phản ứng khử bảo vệ.

Phương pháp điều chế G

Hơn nữa, trong số các hợp chất theo sáng chế, hợp chất (32) có thể được sản xuất bằng phương pháp điều chế G dưới đây.



trong đó P1, Z^1, và Z^2 là như được định nghĩa nêu trên.

Rb là giống như R_6 nêu trên. Rc là nhóm alkyl được thế hoặc không được thế.

Bước 24

Bước này điều chế hợp chất (31) bằng cách oxy hóa hợp chất (30). Bước này được thực hiện với sự có mặt của chất oxy hóa. Lượng chất oxy hóa được sử dụng trong bước này là từ 1 đến 20 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất (30). Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm oxon, axit m-cloroperbenzoic, hydro peroxit, và kali permanganat.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước, axeton, 2-butanon, axetonitril, etyl axetat,

diclometan, clorofom, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng, hoặc trong hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,1 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Bước 25

Bước này điều chế hợp chất (32) bằng cách khử bảo vệ nhóm amino được bảo vệ của hợp chất (31). Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách thức như trong bước 4.

Các hợp chất thu được qua các phương pháp điều chế A đến G như vậy có thể được cho tham gia bước tiếp theo sau khi hoặc không cần tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký.

Nếu hợp chất theo sáng chế có các chất đồng phân như các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân vị trí, và các chất đồng phân quay, bất kỳ một trong các chất đồng phân và các hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, nếu hợp chất có chất đồng phân quang học thì chất đồng phân quang học được tách từ hỗn hợp raxemic cũng được bao gồm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Mỗi trong số các chất đồng phân như vậy có thể thu được ở dạng hợp chất đơn lẻ bằng các phương pháp tổng hợp và tách đã biết (như cô, chiết dung môi, sắc ký cột, tái kết tinh, v.v.).

Hợp chất theo sáng chế có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế thông thường. Các ví dụ về các phương pháp như vậy bao gồm chiết dung môi, tái kết tinh, sắc ký lỏng hiệu năng cao pha nghịch sơ bộ, sắc ký cột, sắc ký sơ bộ lớp mỏng, và tương tự.

Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể ở dạng tinh thể. Các tinh thể đơn và các hỗn hợp đa hình được bao gồm trong phạm vi của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Các tinh thể như vậy có thể được điều chế bằng cách kết tinh theo phương pháp kết tinh đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể là solvat (như hydrat) hoặc phi solvat. Bất kỳ dạng nào cũng được bao gồm trong phạm vi của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Các hợp chất được dán nhãn bằng chất đồng vị (như ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I) cũng được bao gồm trong phạm vi của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế.

Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế bằng phản ứng với enzym, axit gastric, hoặc tương tự, dưới các điều kiện sinh lý *in vivo*, tức là hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế bằng phản ứng oxy hóa bằng enzym, khử, thủy phân, hoặc tương tự; hoặc hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế bằng cách thủy phân với axit gastric hoặc tương tự. Hơn nữa, tiền dược chất của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể là các hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế dưới các điều kiện sinh lý,

như các điều kiện được mô tả trong tài liệu "*Iyakuhin no Kaihatsu* [Development of Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, do Hirokawa Shoten Co. công bố năm 1990, pp. 163-198.

Muối của hợp chất theo sáng chế là muối thông thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa học hữu cơ. Các ví dụ về các muối như vậy bao gồm các muối cộng bazơ với nhóm carboxyl nếu hợp chất có nhóm carboxyl, và các muối cộng axit với nhóm amino hoặc heteroxycloalkyl bazơ nếu hợp chất có nhóm amino hoặc heteroxycloalkyl bazơ.

Các ví dụ về các muối cộng bazơ bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie; các muối amoni; và các muối amin hữu cơ như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối dixyclohexylamin, muối etanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin.

Các ví dụ về các muối cộng axit bao gồm các muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, và perclorat; các muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, ascorbat, và trifloroaxetat; và sulfonat như metansulfonat, isethionat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat. Hydroclorua là tốt hơn.

Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế NAE vượt trội và hữu ích là thuốc chống khối u. Loại u ác để được điều trị bằng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ về u ác bao gồm ung thư biểu mô (như ung thư hệ hô hấp, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư hệ sinh sản, ung thư hệ bài tiết, và tương tự), u xacôm, u huyết, u hệ thần kinh trung ương, và u thần kinh ngoại vi.

Các ví dụ được ưu tiên bao gồm ung thư biểu mô, u xacôm, và u huyết. Các ví dụ được ưu tiên hơn bao gồm ung thư hệ tiêu hóa, u xacôm, và u huyết. Hơn nữa, cơ quan mà từ đó khối u phát triển không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ bao gồm ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư gan, ung thư túi mật, ung thư ống dẫn mật, ung thư đường mật, ung thư tuyến tụy, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư cổ, ung thư niêm mạc tử cung, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, u tinh hoàn, xacôm xương, xa côm mô mềm, đa u tủy xương, ung thư da, u não, và u trung biểu mô. Tốt hơn là, ung thư mục tiêu là ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, u xacôm xương, u xacôm mô mềm, hoặc ung thư da.

Hơn nữa, các ví dụ về u huyết bao gồm u tủy xương (như bệnh bạch cầu lympho bào, ung thư bạch cầu dạng tủy, ung thư bạch cầu cấp tính, ung thư bạch cầu mãn tính, và tương tự), và u lympho.

Các ví dụ về u tủy xương bao gồm tăng sinh tủy ác tính (myeloproliferative neoplasm-MPN), bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính (acute myelogenous leukemia-AML), ung thư tiền thân, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu mãn tính do tủy xương tạo ra

(chronic myelogenous leukemia-CML), và hội chứng loạn sản tủy (myelodysplastic syndrome-MDS). Các ví dụ được ưu tiên bao gồm ung thư bạch cầu cấp tính. Các ví dụ đặc biệt ưu tiên bao gồm bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính.

Các ví dụ về các khối u lympho bao gồm u lympho tiền thân, u tế bào B trưởng thành, u tế bào T trưởng thành và u tế bào NK, và u lympho Hodgkin. Các ví dụ ưu tiên bao gồm các u lympho tiền thân, u tế bào B trưởng thành, u tế bào T trưởng thành và u tế bào NK. Các khối u lympho không được coi là u lympho Hodgkin có thể được gọi chung là u lympho phi Hodgkin.

Các ví dụ về u lympho tiền thân bao gồm bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính B /u lympho, bệnh bạch cầu/u lympho tăng lympho bào cấp tính T / (ALL), u lympho tế bào mầm NK, và u lympho mầm tương tự. Bệnh bạch cầu tăng lympho T/u lympho là tốt hơn.

Các ví dụ về khối u tế bào B trưởng thành bao gồm bệnh bạch cầu lymphô bào mãn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL), bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B (B-PLL), u lympho vùng rìa của lách (SMZL), bệnh bạch cầu tế bào long (HCL), macroglobulin huyết Waldenstrom (WM), ung thư tương bào, u lympho MALT, u lympho dạng nang, u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho tế bào B (u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), và u lympho Burkitt). Ung thư tương bào và u lympho tế bào B là tốt hơn.

Các ví dụ ưu tiên về ung thư tương bào bao gồm đa u tủy xương.

Các ví dụ về u tế bào T trưởng thành và u tế bào NK bao gồm bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào T (T-PLL), bệnh bạch cầu/u lympho tế bào tiến triển nhanh, bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T trưởng thành, và u lympho tế bào T ngoại vi trừ khi được hướng dẫn khác (PTCL-NOS).

Các ví dụ về u lympho Hodgkin bao gồm u lympho Hogdkin ưu thế lympho bào dạng nốt, u lympho Hodgkin cổ điển, u lympho Hodgkin cổ điển loại xơ nốt, và u lympho Hodgkin cổ điển loại hỗn hợp tế bào.

Sự phân loại FAB cho đến nay được biết là để sử dụng trong việc chẩn đoán và phân loại các khối u huyết. Trong những năm gần đây, sự phân loại WHO cũng được sử dụng. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là hữu ích dùng cho các khối u huyết được phân loại bởi cả phân loại FAB và phân loại WHO.

Nếu hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế được sử dụng làm dược phẩm thì chất mang dược có thể được thêm vào nếu cần, nhờ đó tạo thành dạng liều lượng thích hợp theo các mục đích phòng ngừa và điều trị. Các ví dụ về dạng liều lượng bao gồm dược phẩm dùng qua đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, thuốc mỡ, thuốc đắp, thuốc nhỏ mắt, và tương tự. Trong số này, thuốc tiêm (tiêm qua tĩnh mạch v.v.) là tốt hơn. Các dạng liều lượng như vậy có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực này.

Đối với chất mang dược, các vật liệu mang hữu cơ hoặc vô cơ thông thường được sử

dụng làm vật liệu điều chế có thể được trộn làm tá dược, chất liên kết, chất gây rã, chất bôi trơn, hoặc chất phủ trong các chế phẩm rắn; hoặc làm dung môi, chất hòa tan, chất tạo hỗn dịch, chất đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH/chất đệm, hoặc chất làm dịu trong các chế phẩm lỏng. Hơn nữa, các phụ gia dược phẩm, như chất khử trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và chất làm ổn định, cũng có thể được sử dụng nếu cần.

Nếu chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng được điều chế thì chất phủ tạo hương vị, chất đệm, chất làm ổn định, chất tạo hương, và tương tự, có thể được thêm vào hợp chất theo sáng chế; và hỗn hợp tạo thành có thể được bào chế thành chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, xirô, cồn ngọt, v.v. theo phương pháp thông thường.

Nếu thuốc đạn được bào chế, các chất mang dược dụng đã biết trong lĩnh vực như polyetylen glycol, mỡ lông cừu, bơ cacao, và triglyxerit axit béo; và nếu cần, các chất hoạt động bề mặt như Tween 80®, có thể được thêm vào hợp chất theo sáng chế, và hỗn hợp tạo thành có thể được pha chế thành thuốc đạn theo phương pháp thông thường.

Nếu thuốc mỡ được bào chế, chất nền thường được sử dụng, chất làm ổn định, chất làm ướt, chất bảo quản, và tương tự, có thể được trộn vào hợp chất theo sáng chế, nếu cần; và hỗn hợp thu được có thể được trộn và bào chế thành thuốc mỡ theo phương pháp thông thường.

Các ví dụ về chất nền bao gồm parafin lỏng, mỡ khoáng trắng, sáp ong trắng, rượu octyl dodexyl, parafin, và tương tự.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, tinh bột, xenluloza tinh thể, canxi silicat, và tương tự.

Các ví dụ về chất liên kết bao gồm hydroxypropyl xenluloza, metyl xenluloza, polyvinylpyrolidon, bột đường phèn, hypromeloza, và tương tự.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột natri glycolat, carmeloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon, hydroxy propyl xenluloza được thế thấp, tinh bột được đông keo sơ bộ một phần, và tương tự.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm bột talc, magie stearat, este của axit sucroza béo, axit stearic, natri stearyl fumarat, và tương tự.

Các ví dụ về chất phủ bao gồm etyl xenluloza, copolyme của aminoalkyl metacrylat RS, hypromeloza, sucroza, và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước, propylen glycol, nước muối sinh lý, và tương tự.

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm polyetylen glycol, etanol, α-xyclodextrin, macrogol 400, polysorbat 80, và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo hỗn dịch bao gồm carrageenan, xenluloza tinh thể/carmeloza natri, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen, và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerin, kali clorua, và tương tự.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH /chất đệm bao gồm natri xitrat, axit clohydric, axit

lactic, axit phosphoric, natri dihydro phosphat, và tương tự.

Các ví dụ về chất làm dịu bao gồm procain hydroclorua, lidocain, và tương tự.

Các ví dụ về chất khử trùng bao gồm etyl parahydroxybenzoat, cresol, benzalkoni clorua, và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm natri sulfit, axit ascorbic, vitamin E tự nhiên, và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo màu bao gồm titan oxit, sắt sesquioxit, màu xanh thực phẩm số 1 (Food Blue No. 1), đồng clorophyl, và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo ngọt bao gồm aspartam, sacarin, sucraloza, l-mentol, hương vị bạc hà, và tương tự.

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri pyrosulfit, edetat natri, axit erythorbic, magie oxit, dibutylhydroxytoluen, và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, và tương tự.

Nếu thuốc đắp được bào chế thì thuốc mỡ, kem, gel, hồ bột nêu trên hoặc tương tự có thể được dùng trên nền thông thường theo phương pháp thông thường.

Với nền, vải dệt hoặc vải không dệt gồm sợi bông, sợi xoắn chùm, hoặc sợi hoá học; và màng hoặc tấm bọt làm bằng vinyl clorua, polyetylen, polyuretan, v.v., là tốt hơn.

Lượng hợp chất theo sáng chế được kết hợp trong mỗi dạng đơn vị liều lượng như vậy phụ thuộc vào tình trạng người bệnh mà hợp chất được sử dụng cho, dạng liều lượng, v.v.. Nhìn chung, trong trường hợp thuốc dùng qua đường miệng, thuốc tiêm, và thuốc đạn, lượng hợp chất theo sáng chế tốt hơn là 10 mg/m^2 đến 1000 mg/m^2 mỗi dạng đơn vị liều lượng.

Liều dùng thuốc hàng ngày trong dạng liều lượng như vậy phụ thuộc vào tình trạng, trọng lượng cơ thể, tuổi, giới tính, v.v. của người bệnh, và không thể được khái quát hoá. Ví dụ, liều dùng hàng ngày của hợp chất theo sáng chế dùng cho người lớn (trọng lượng cơ thể: 50kg) thường là từ 13,9 đến 1500mg, và tốt hơn là từ 50 đến 1000mg; và tốt hơn là được sử dụng trong một liều, hoặc hai đến ba liều dùng được chia mỗi ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây mô tả sáng chế một cách chi tiết hơn viện dẫn đến các ví dụ. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Các chất phản ứng có bán sẵn được sử dụng trong các ví dụ, trừ khi được định nghĩa khác.

Đối với sắc ký cột silicagel, Purif-Pack (nhãn hiệu đã được đăng ký) SI do Moritex

Corp. sản xuất, cột được đặt trước Silica KP-Sil (nhãn hiệu đã được đăng ký) do Biotage sản xuất, hoặc cột được đặt trước HP-Sil (nhãn hiệu đã được đăng ký) do Biotage sản xuất được sử dụng.

Đối với sắc ký cột silicagel kiềm, Purif-Pack (nhãn hiệu đã được đăng ký) NH do Moritex Corp sản xuất hoặc cột được đặt trước KP-NH (nhãn hiệu đã được đăng ký) do Biotage sản xuất được sử dụng.

Đối với sắc ký lớp mỏng sơ bộ, Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744 do Merck sản xuất hoặc NH_2 Silicagel 60F254 Plate do Wako sản xuất được sử dụng.

Phổ NMR được đo bằng cách sử dụng AL400 (400 MHz; do JEOL sản xuất), quang phổ kế model Mercury 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất), hoặc quang phổ kế model Inova 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất) được trang bị đầu dò OMNMR (do Protasis sản xuất). Việc đo lường được thực hiện sử dụng tetrametylsilan làm chất chuẩn nội nếu tetrametylsilan được chứa trong dung môi được đoteri hóa; mặt khác, dung môi NMR được sử dụng làm chất chuẩn nội. Tất cả các trị số δ được thể hiện bằng ppm.

Phản ứng vi ba được thực hiện sử dụng Discover lớp S do CEM Corporation sản xuất, hoặc Initiator do Biotage sản xuất.

Phổ LCMS được đo sử dụng Acquity SQD (mạch bốn cực) do Waters Corporation sản xuất dưới các điều kiện sau đây.

Cột: YMC-Triart C18, 2,0 x 50mm, 1,9μm (do YMC sản xuất)

Dò MS: ESI dương

Dò UV: 254 và 210nm

Lưu lượng cột: 0,5mL/phút

Pha động: Nước/axetonitril (0,1% axit formic)

Thể tích phun: 1μL

Građien (Bảng 1)

Thời gian (phút)	Axetonitril (%)	Nước (%)
0	95	5
0,1	95	5

2,1	5	95
3,0	Ngừng	

Sự tinh chế HPLC pha nghịch sơ bộ được thực hiện sử dụng hệ tách sơ bộ có bán ở Waters Corporation.

Cột: Connected YMC-Actus Triart C18, 20 x 50mm, 5µm (do YMC sản xuất) và YMC-Actus Triart C18, 20 x 10mm, 5µm (do YMC sản xuất)

Dò UV: 254nm

Dò MS: ESI dương

Lưu lượng cột: 25mL/phút

Pha động: Nước/axetonitril (0,1% axit formic)

Thể tích phun: 0,1 đến 0,5mL

Chữ viết tắt

s: Vạch đơn

d: Vạch đôi

t: Vạch ba

q: Vạch bốn

m: Vạch bội

brs: Vạch đơn rộng

brm: Vạch bội rộng

dd: Hai vạch đôi

dt: Hai vạch ba

dq: Hai vạch bốn

ddd: Hai vạch đôi kép

DMSO-d_6: Dimetyl sulfoxit đoteri hóa

$CDCl_3$: clorofom đoteri hóa

CD_3OD: metanol đoteri hóa

$PdCl_2$ (dppf) CH_2Cl_2: phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan

n-butyllithi: butyl lithi thông thường

Ví dụ 1

4-Amino-5-[2-(2,6-diflophenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]metanol

(2R,3R,4S,5R)-2-(4-Amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (15g, 34,8mmol) được tạo hỗn dịch ở nhiệt độ trong phòng trong axeton (120mL) và 2,2-dimetoxypropan (24,4mL). Sau đó, bo triflorua dietyl eterat (27,8mL, 6,3 eq) được thêm nhỏ giọt vào đó trong bể đá cùng với khuấy để giữ nhiệt độ

bên trong ở 10°C hoặc thấp hơn. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 75 phút trong bể đá, và dung dịch nước natri hydroxit 5M (60mL) sau đó được thêm nhỏ giọt từ từ vào đó để giữ nhiệt độ bên trong ở 15°C hoặc thấp hơn. Sau khi axeton được chưng cất dưới áp suất giảm, clorofom và nước được thêm vào đó, sau đó được khuấy trong khoảng 5 phút. Dung dịch phản ứng được lọc qua đệm xelit để loại bỏ chất không tan được tạo ra. Sau đó, lớp nước được tách và chiết hai lần với clorofom. Tất cả các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa với nước và nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn dầu màu nâu được tạo hỗn dịch trong hexan (50mL), và được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn tạo thành sau đó được gom bằng cách lọc, sau đó là làm khô, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,7g, 71%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,23 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,40 (1H, d, J = 11,5 Hz), 5,76-5,74 (2H, brs), 5,69 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,24-5,22 (1H, m), 5,10-5,08 (1H, m), 4,49 (1H, s), 3,97-3,94 (1H, m), 3,78 (1H, t, J = 11,5 Hz), 1,63 (3H, s), 1,36 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 433 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometyl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]metanol (3,2g, 7,4mmol) và phtalimit (2,18g, 14,8mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (30mL), và triphenylphosphin (2,9g, 11,1mmol) được thêm vào đó cùng với khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá. Sau khi triphenylphosphin được hoà tan, diisopropyl azodicarboxylat (2,2mL, 11,1mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó cùng với khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ dưới điều kiện làm mát bằng đá, dung dịch phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm, và etanol (30mL), nước (9mL), và hydrazin monohydrat (1,2mL, 24,7mmol) được thêm vào phần cặn ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm, dung dịch phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa etyl axetat và dung dịch natri bicarbonat bão hoà. Sau đó, lớp nước được tách và chiết với etyl axetat. Tất cả các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,23g, định lượng) ở dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,28 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,13 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,65-5,63 (2H, brs), 5,23 (1H, dd, J = 6,7, 3,2 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 6,7, 4,0 Hz), 4,18-4,14 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 13,4, 4,3 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,4, 5,9 Hz), 1,61 (3H, s), 1,37 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 432 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat

7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(Aminometyl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-

yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (3,23g) được hoà tan trong clorofom (40mL), và 1-aza-4-azoniabixyclo[2.2.2]octan-4-ylsulfonyl(tert-butoxycarbonyl)azanido: 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan monohydroclorua (Tham khảo: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (6,2g, 14,1mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phần kết tủa được lọc bỏ và rửa với clorofom. Sau khi dịch lọc được cô, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: clorofom/metanol), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,0g, 88%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,27-9,25 (1H, brs), 8,50 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,04-6,02 (2H, brs), 5,65 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 6,3, 4,7 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 6,3, 2,2 Hz), 4,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,63-3,49 (2H, m), 1,61 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,35 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 611 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ 1

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (20mg, 0,033mmol), 2-etynyl-1,3-diflobenzen (9,0mg, 0,066mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (3mg, 0,0043mmol), đồng iođua (1mg, 0,0053mmol), và diisopropyletylamin (0,011mL, 0,066mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (0,20mL). Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, dung dịch hỗn hợp (0,60mL) chứa axit trifloroaxetic/nước = 4/1 được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (14mg, 91%) ở dạng bột màu vàng.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,45-7,37 (1H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,86-4,81 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 481 $[M+H]^+$

Bước 5: Tổng hợp 4-amino-5-[2-(2,6-diflophenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d] pyrimidin hydroclorua

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((2,6-diflophenyl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (8,05g, 12,9mmol) được hoà tan trong axetonitril (120mL), và axit clohydric đậm đặc (10,8mL, 129mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, axetonitril (80mL) được thêm vào đó, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Kết tủa được gom bằng cách lọc và được rửa với axetonitril (80mL), sau đó được làm khô, nhờ đó thu được hợp chất hydroclorua nêu ở đề mục (5,93g, 88%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,42 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,55 (1H, tt, J = 8,1, 7,7 Hz), 7,28 (2H, dd,

J = 8,4, 8,1 Hz), 7,02 (1H, brs), 6,61 (1H, brs), 6,03 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 4,12-4,10 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,22 (1H, dd, J = 13,9, 5,5 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 13,2, 5,5 Hz). LCMS (ESI) m/z 481 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2

4-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-(o-tolyl)thiazol

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (300mg, 0,491mmol), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclometan (40,1mg, 0,049mmol), và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(o-tolyl)thiazol (295mg, 0,982mmol) được tạo hỗn dịch trong dung dịch nước natri carbonat 2M (1,23mL) và dimetoxyetan (5mL), sau đó là khuấy ở 70°C trong 17 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa với nước và được cô. Phần cặn được hoà tan trong axetonitril (1mL), axit trifloroaxetic (0,5mL), và nước (0,1mL), sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi chất lỏng phản ứng được cô, phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được sản phẩm đích (110mg, 43%) ở dạng chất rắn màu trắng vàng nhạt.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,10 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46-7,35 (3H, m), 6,60 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,60 (1H, dt, J = 6,6, 5,5 Hz), 4,14-4,11 (1H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 2,53 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 518 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3

4-Amino-5-[2-(4-benzyloxyphenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(benzyloxy)-4-etynylbenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,29 (1H, s), 7,44-7,27 (8H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,10 (2H, s), 4,87-4,84 (1H, m), 4,36-4,33 (2H, m), 3,46-3,40 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 551 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[5-(2-pyridyl)-2-thienyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-(5-etynylthiophen-2-yl)pyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,49 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,25 (1H, s), 7,84-7,82 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,35 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,30-7,27 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,84 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z

528 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5

4-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-(2-metoxyphenyl)thiazol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 2, ngoại trừ là 2-(2-metoxyphenyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol được sử dụng thay thế cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(o-tolyl)thiazol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,20 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,88 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,49 (1H, dt, J = 1,1, 8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,98 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,84-4,80 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,5, 2,9 Hz), 4,29-4,26 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,47-3,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(1-naphtyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynylnaphtalen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1H, s), 7,93-7,90 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,73 (1H, s), 7,64-7,47 (3H, m), 5,90 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,84 (1H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,30-4,25 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 495 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-(3-phenylprop-1-ynyl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là prop-2-yn-1-yl benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,18 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 7,6, 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,80 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 4,30-4,25 (1H, m), 4,24-4,20 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,39-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 459 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8

4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]quinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynylquinolin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,83 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,28 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 8,0 Hz), 7,76-7,73 (2H, m), 5,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[4-(phenoxymetyl)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-4-(phenoxymetyl)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, t, J = 8,0 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,85-4,75 (1H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 551 $[M+H]^+$.

Ví dụ 10

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(1-phenylxyclopropyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là (1-etynylxyclopropyl)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,21 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,43-7,40 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23-7,19 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,82-4,79 (1H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 4,25-4,21 (1H, m), 3,37-3,34 (2H, m), 1,54-1,50 (2H, m), 1,40-1,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 485 $[M+H]^+$.

Ví dụ 11

1-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]isoquinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynylisoquinolin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,88-7,78 (2H, m), 7,38-7,34 (1H, brs), 6,64 (2H, s), 5,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,48-5,46 (1H, brs), 5,29-5,25 (1H, brs), 4,63-4,59 (1H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 3,25-3,21 (1H, m), 3,18-3,12 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 12

4-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-phenyl-oxazol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 2, ngoại trừ là 2-phenyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol được sử dụng thay thế cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(o-tolyl)thiazol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,28 (1H, s), 8,07-8,00 (2H, m), 7,93 (1H, s), 7,51-7,49 (3H, m), 7,48 (1H, s), 6,05 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,77-4,71 (2H, m), 4,33 (1H, dd, J = 5,4, 3,2 Hz), 4,26-4,22 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 488 $[M+H]^+$.

Ví dụ 13

5-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]quinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 5-etynylquinolin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,91 (1H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz), 8,84-8,78 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,80-7,76 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 4,4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,82 (1H, m), 4,35-4,33 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,45-3,36 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[2-(trifloromethoxy)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-2-(trifloromethoxy)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,68-7,62 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,86-4,81 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 529 $[M+H]^+$.

Ví dụ 15

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-metoxy-1-naphtyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-2-metoxynaphtalen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,89-7,80 (2H, m), 7,66-7,57 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,58-7,54 (1H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,37-4,33 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 525 $[M+H]^+$.

Ví dụ 16

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2,6-dimetoxyphenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-1,3-dimetoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,28 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 505 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17

8-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]quinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 8-etynylquinolin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,99 (1H, dd, 4,1, 1,7 Hz), 8,33 (1H, dd, 8,5, 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,90-7,82 (2H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18

4-Amino-5-[2-[2-(diflometoxy)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(diflometoxy)-2-etynylbenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 511 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-5-yl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 5-etynyl-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,89 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,34-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20

4-Amino-5-[2-(4-amino-2-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3-floanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,21-7,17 (1H, m), 6,46-6,41 (2H, m), 5,84 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,28 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 478 $[M+H]^+$.

Ví dụ 21

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-(2-indan-1-yletynyl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-2,3-dihydro-1H-indene được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,19 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,42-7,38 (1H, m), 7,26-7,18 (3H, m), 5,81 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,84-4,79 (1H, m), 4,30-4,18 (3H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,04-2,91 (2H, m), 2,62-2,54 (1H, m), 2,19-2,11 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 485 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-

[2-(2-metylsulfonylphenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-2-(metylsulfonyl)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 7,77 (1H, s), 7,75-7,70 (1H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,28-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,30 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 523 $[M+H]^+$.

Ví dụ 23

4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-phenyl]morpholin

Bước 1: Tổng hợp 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin

2-Etynyl-1,3,5-triflobenzen (52mg, 0,33mmol) và xesi cacbonat (163mg, 0,50mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (0,50mL). Morpholin (0,044mL, 0,50mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi hỗn hợp tạo thành được làm nguội bằng không khí đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat (2,0mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hoà (1,0mL) được thêm liên tục vào đó, và hỗn hợp này được phân chia giữa lớp nước và lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ sau đó được rửa liên tục với nước và nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin (40mg, 54%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,37 (2H, d, J = 10,7 Hz), 3,83 (4H, dd, J = 5,7, 4,2 Hz), 3,40 (1H, s), 3,19 (4H, dd, J = 5,7, 4,2 Hz). LCMS (ESI) m/z 224 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 23

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,63 (2H, d, J = 11,5 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 5,6, 2,4 Hz), 4,27-4,23 (1H, m), 3,80 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,42-3,32 (2H, m), 3,27-3,22 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 566 $[M+H]^+$.

Ví dụ 24

4-Amino-5-[2-(4-amino-2,6-diflo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3,5-difloanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,26 (2H, d, J = 10,2 Hz), 5,85 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 3,40-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 25

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(metylamino)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-etynyl-3,5-diflo-N-metylanilin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là metylamin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,11 (2H, d, J = 10,6 Hz), 4,22-4,14 (1H, brm), 3,39 (1H, s), 2,84 (3H, s). LRMS (ESI) m/z 168 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 25

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3,5-diflo-N-metylanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, brs), 8,03 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,22 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,86-4,81 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 5,5, 2,2 Hz), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,34 (2H, m), 2,79 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 510 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[4-(etylamino)-2,6-diflo-phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp N-etyl-4-etynyl-3,5-difloanilin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là etylamin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,10 (2H, d, J = 10,3 Hz), 4,07-4,00 (1H, brm), 3,38 (1H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 1,27 (5H, t, J = 7,3 Hz). LRMS (ESI) m/z 182 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 26

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là N-etyl-4-etynyl-3,5-difloanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,07-8,00 (1H, m), 7,59-7,45 (1H, m), 7,57 (1H, s), 6,23 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 4,26 (1H, ddd, J = 4,0, 3,7, 2,6 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 13,2, 3,7 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 13,2, 4,0 Hz), 3,13 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 524 $[M+H]^+$

Ví dụ 27

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[3-(isopropylamino)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 3-etynyl-N-isopropylanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,79-6,76 (2H, m),

6,67-6,65 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,84-4,79 (1H, m), 4,31 (1H, dd, J = 5,6, 2,4 Hz), 4,25 (1H, q, J = 3,2 Hz), 3,67-3,54 (1H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 1,20 (6H, d, J = 6,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 502 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28

4-Amino-5-[2-(5-amino-2-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 3-etynyl-4-floanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,38-7,33 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 9,3 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 6,1, 2,9 Hz), 6,62-6,56 (3H, m), 5,92 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,16 (2H, s), 4,57 (1H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz), 4,12-4,08 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 3,24-3,08 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 478 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-floropyrolidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là (R)-3-flopyrolidin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,07 (2H, d, J = 10,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 52,8 Hz), 3,59-3,38 (5H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,27-2,06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 226 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 29

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-floropyrolidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,16 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,35-7,30 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,42 (2H, d, J = 11,2 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,45 (1H, d, J = 52,7 Hz), 5,37 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 12,1, 6,7 Hz), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,01 (1H, m), 3,61-3,45 (3H, m), 3,41-3,33 (1H, m), 3,24-3,16 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,30-2,10 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$.

Ví dụ 30

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-pyrolidin-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là (R)-pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,02 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,63-4,60 (1H, m), 3,50-3,43 (2H, m), 3,40-3,38 (1H, m), 3,33 (1H, dt, J = 3,3, 9,0 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,22-2,11 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 224 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 30

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 6,60 (2H, s), 6,35 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,39 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,42-4,37 (1H, m), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,45-3,37 (2H, m), 3,24-3,18 (1H, m), 3,16-3,09 (2H, m), 2,07-1,99 (1H, m), 1,94-1,86 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31

4-Amino-5-[3-(2,6-diflophenyl)prop-1-ynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1,3-diflo-2-(prop-2-yn-1-yl)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,36-7,30 (1H, m), 7,04-6,99 (2H, m), 5,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,80-4,69 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 4,22-4,20 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,39-3,32 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 495 [M+H].

Ví dụ 32

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(2-hydroxyetylamino)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được 2-((4-Etynyl-3,5-diflophenyl)amino)etanol như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 2-aminoetanol được sử dụng thay thế cho morpholin, và sau đó thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-((4-etynyl-3,5-diflophenyl)amino)etanol thu được như vậy được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,20 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,03 (2H, t, J = 9,5 Hz), 6,61 (2H, brs), 5,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,47-5,36 (1H, m), 5,34-5,18 (1H, m), 4,60 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,13-4,08 (1H, m), 4,08-4,04 (1H, m), 3,26-3,19 (1H, m), 3,16-3,08 (1H, m), 2,55 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 540,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin-2-on

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là pyrolidin-2-on được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,35 (2H, d, J = 10,0 Hz), 3,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,47 (1H, s), 2,65 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,23-2,15 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 222 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 33

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin-2-on được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 10,5 Hz), 7,33-7,30 (1H, brs), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,60-4,54 (1H, m), 4,08-4,07 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,27-3,18 (1H, m), 3,15-3,08 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,10-2,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H].

Ví dụ 34

4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-etoxy-5-flo-phenyl]morpholin

Bước 1: Tổng hợp 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin

4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin (100mg, 0,448mmol) được hoà tan trong etanol (3mL). Natri etoxit (dung dịch etanol 21% trọng lượng, 0,168mL, 0,448mmol) được thêm vào đó, sau đó là khuấy trong 0,5 giờ trong vật chứa bịt kín ở 160°C. Sau khi hỗn hợp tạo thành được làm nguội bằng không khí đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat (5,0mL) và dung dịch amoni clorua bão hoà (2,0mL) được thêm liên tục vào đó, và hỗn hợp này được phân chia giữa lớp nước và lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ sau đó được rửa liên tục với nước và nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: hexan/etyl axetat), nhờ đó thu được 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin (60mg, 54%) ở dạng chất rắn màu xanh lá cây. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,20 (1H, dd, J = 12,1, 2,2 Hz), 6,13 (1H, s), 4,12-4,07 (2H, m), 3,85-3,82 (4H, m), 3,41 (1H, s), 3,20-3,15 (4H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz). LCMS (ESI) m/z 250 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 34

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,42 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,37 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,74-3,69 (4H, m), 3,27-3,05 (6H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 592 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-4,6-diflo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-etoxy-2-etynyl-3,5-diflobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 34, ngoại trừ là 2-etynyl-1,3,5-triflobenzen được sử dụng thay thế cho 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin.

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin-2-on được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 10,5 Hz), 7,33-7,30 (1H, brs), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,60-4,54 (1H, m), 4,08-4,07 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,84 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,27-3,18 (1H, m), 3,15-3,08 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,10-2,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H].

Ví dụ 34

4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-etoxy-5-flo-phenyl]morpholin

Bước 1: Tổng hợp 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin

4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin (100mg, 0,448mmol) được hoà tan trong etanol (3mL). Natri etoxit (dung dịch etanol 21% trọng lượng, 0,168mL, 0,448mmol) được thêm vào đó, sau đó là khuấy trong 0,5 giờ trong vật chứa bịt kín ở 160°C. Sau khi hỗn hợp tạo thành được làm nguội bằng không khí đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat (5,0mL) và dung dịch amoni clorua bão hoà (2,0mL) được thêm liên tục vào đó, và hỗn hợp này được phân chia giữa lớp nước và lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ sau đó được rửa liên tục với nước và nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: hexan/etyl axetat), nhờ đó thu được 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin (60mg, 54%) ở dạng chất rắn màu xanh lá cây. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,20 (1H, dd, J = 12,1, 2,2 Hz), 6,13 (1H, s), 4,12-4,07 (2H, m), 3,85-3,82 (4H, m), 3,41 (1H, s), 3,20-3,15 (4H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz). LCMS (ESI) m/z 250 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 34

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,42 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,37 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,74-3,69 (4H, m), 3,27-3,05 (6H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 592 $[M+H]^+$.

Ví dụ 35

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-4,6-diflo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-etoxy-2-etynyl-3,5-diflobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 34, ngoại trừ là 2-etynyl-1,3,5-triflobenzen được sử dụng thay thế cho 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,48-6,39 (2H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,45 (1H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 35

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3,5-diflobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,02-6,97 (2H, m), 6,61-6,58 (2H, m), 5,92 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,41-5,36 (1H, m), 5,24-5,21 (1H, m), 4,61-4,55 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,11-4,08 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 3,25-3,07 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 525 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[3-(2-flophenyl)prop-1-ynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-flo-2-(prop-2-yn-1-yl)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, s), 7,33-7,25 (1H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,80-4,77 (1H, m), 4,30-4,28 (1H, m), 4,24-4,23 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,40-3,31 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 477 [M+H].

Ví dụ 37

4-[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-phenyl]thiomorpholin

Bước 1: Tổng hợp 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)thiomorpholin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là thiomorpholin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,32 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,69-3,66 (4H, m), 3,38 (1H, s), 2,69-2,66 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 240 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 37

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)thiomorpholin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 12,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,46-5,32 (1H, m), 5,30-5,16 (1H, m), 4,59-4,55 (1H, m), 4,11-4,07 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,78-3,72 (4H, m), 3,24-3,06 (2H, m), 2,63-2,58 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 582 $[M+H]^+$.

Ví dụ 38

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(3-hydroxy-1-piperidyl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là piperidin-3-ol được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,39 (2H, dt, J = 17,2, 3,2 Hz), 3,91-3,83 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 12,7, 3,4 Hz), 3,38 (1H, s), 3,31-3,28 (1H, m), 3,12-3,00 (2H, m), 1,98-1,82 (3H, m), 1,68-1,56 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 238 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 38

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,20 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,72 (2H, d, J = 12,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,88-4,83 (1H, m), 4,60-4,54 (1H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,68-3,51 (3H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 12,6, 8,6 Hz), 1,89-1,83 (1H, m), 1,75-1,69 (1H, m), 1,48-1,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 580 $[M+H]^+$.

Ví dụ 39

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)azetidin-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là azetidin-3-ol được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,90 (2H, dq, J = 19,2, 3,4 Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 4,17 (2H, dd, J = 8,4, 7,0 Hz), 3,75 (2H, dd, J = 8,4, 4,2 Hz), 3,38 (1H, s), 2,21 (1H, d, J = 6,2 Hz). LCMS (ESI) m/z 210 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 39

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)azetidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,37-7,32 (1H, m), 6,59 (2H, s), 6,24 (2H, d, J = 9,9 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,75 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,60-4,54 (2H, m), 4,16-4,07 (3H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,64 (2H, dd, J = 8,6, 4,6 Hz), 3,25-3,17 (1H, m), 3,14-3,05 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 552 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-hydroxy-1-piperidyl]phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là (R)-piperidin-3-ol được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,39 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,91-3,84 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 12,5, 3,3 Hz), 3,38 (1H, s), 3,33-3,27 (1H, m), 3,12-3,01 (2H, m), 1,98-1,85 (2H, m), 1,80 (1H, d, J = 6,2

Hz), 1,69-1,60 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 238 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 40

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 1, ngoại trừ là (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,72 (2H, d, J = 12,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,86 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 12,3, 6,8 Hz), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,68-3,50 (3H, m), 3,23-3,18 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 3,01-2,94 (1H, m), 2,84 (1H, dd, J = 12,6, 8,6 Hz), 1,89-1,83 (1H, m), 1,75-1,69 (1H, m), 1,47-1,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 580 $[M+H]^+$.

Ví dụ 41

Axit 1-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)]-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-phenyl]pyrolidin-3-carboxylic

Bước 1: Tổng hợp axit 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin-3-carboxylic

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là axit pyrolidin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,06 (2H, d, J = 10,3 Hz), 3,61-3,52 (2H, m), 3,46-3,25 (4H, m), 2,38-2,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 252 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 41

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là axit 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin-3-carboxylic được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12,59 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,59 (2H, s), 6,39 (2H, d, J = 11,0 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,59-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,54-3,42 (2H, m), 3,24-3,07 (5H, m), 2,27-2,11 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 594 $[M+H]^+$.

Ví dụ 42

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(4-oxo-1-piperidyl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-4-on

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là piperidin-4-on được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,40 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,66 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (1H, s), 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 236 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 42

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(4-

etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-4-on được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,37-7,32 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 11,7 Hz), 6,60 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,73 (4H, t, J = 5,9 Hz), 3,25-3,18 (1H, m), 3,14-3,07 (1H, m), 2,44 (4H, t, J = 5,9 Hz). LCMS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$.

Ví dụ 43

4-Amino-5-[2-[4-(azetidin-1-yl)-2,6-diflo-phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl] pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)azetidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là azetidin được sử dụng thay thế cho morpholin.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 5,86 (2H, d, J = 9,5 Hz), 3,93-3,89 (4H, m), 3,37 (1H, s), 2,45-2,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 194 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 43

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)azetidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,36-7,33 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,20 (2H, d, J = 9,9 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,57 (1H, q, J = 6,2 Hz), 4,11-4,07 (1H, m), 4,05-4,03 (1H, m), 3,91 (4H, t, J = 7,3 Hz), 3,25-3,17 (1H, m), 3,14-3,07 (1H, m), 2,37-2,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 536 $[M+H]^+$.

Ví dụ 44

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-pyridyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynylpyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,12 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,6, 5,1 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 7,6, 5,1 Hz), 6,53 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,0, 5,7 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 4,01-3,97 (1H, brm), 3,18-3,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45

4-Amino-5-[2-(2-clophenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-clo-2-etynylbenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,63-7,52 (1H, m), 7,54-7,53 (1H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 7,6, 5,1 Hz), 6,53 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 4,00-3,97 (1H, brm), 3,19-3,02 (2H, m).

LCMS (ESI) m/z 479 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flophenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-2-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,11 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,43-7,37 (1H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,52 (2H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, t, J = 2,5 Hz), 4,00-3,97 (1H, m), 3,17-3,02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 463 $[M+H]^+$.

Ví dụ 47

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-metoxyphenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etynyl-2-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,10 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,36-7,29 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,53 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 3,84-3,84 (1H, brm), 4,00 (3H, s), 3,21-3,01 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 475 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(4-dimetylaminophenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-N,N-dimetylanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,10 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,36-7,29 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,53 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 5,1, 2,5 Hz), 3,84-3,84 (1H, brm), 4,00 (3H, s), 3,21-3,01 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 475 $[M+H]^+$.

Ví dụ 49

4-Amino-5-[2-(2-xyanophenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynylbenzonitril được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,12 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,74-7,68 (2H, m), 7,52 (1H, dt, J = 1,4, 7,5 Hz), 7,29 (1H, m), 6,53 (2H, s), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,40 (1H, brs), 5,23 (1H, brs), 4,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,04 (2H, dd, J = 5,5, 2,7 Hz), 4,01-3,98 (2H, brm), 3,19-3,03 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 470 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50

4-Amino-5-(3-xyclohexylprop-1-ynyl)-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là prop-2-yn-1-yl xyclohexan được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,05 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 7,5, 4,1 Hz), 6,51 (2H, s), 5,79 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 6,8, 5,5 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 2,1 Hz), 3,97-3,94 (1H, brm), 3,17-2,99 (2H, m), 2,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,76-1,72 (2H, brm), 1,65-1,60 (2H, brm), 1,58-1,54 (1H, brm), 1,49-1,41 (1H, brm), 1,23-0,93 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 465 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-metoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-etynyl-1-flo-3-metoxybenzen

2-flo-6-metoxybenzaldehyt (2,0g, 13mmol) được hoà tan trong metanol (20mL). Sau đó, kali cacbonat (3,6g, 26mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (2,3mL, 16mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm mát bằng đá, sau đó là khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng thêm 1 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia cùng với bổ sung etyl axetat, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà, và nước, và lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà. Sau khi được làm khô qua natri sulfat, sản phẩm tạo thành được lọc và được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 2-etynyl-1-flo-3-metoxybenzen (1,6g, 11mmol, 81%) ở dạng chất rắn màu nâu đỏ nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,22 (1H, m), 6,76-6,65 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,53 (1H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 51

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,37-7,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82-6,78 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,85 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52

4-Amino-5-[2-(5-benzyloxy-2-pyridyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 5-(benzyloxy)-2-etynylpyridin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 5-(benzyloxy)picolinaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,36 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,44-7,34 (5H, m), 7,20 (2H, dd, 8,8, 2,9 Hz),

5,13 (2H, s), 3,07 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 210 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 52

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 5-(benzyloxy)-2-etynylpyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,29 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,22 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,30 (6H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,85-4,75 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 552 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53

4-Amino-5-[2-(4-benzyloxy-2-metoxy-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-(benzyloxy)-1-etynyl-2-metoxybenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 4-(benzyloxy)-2-metoxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,48-7,32 (6H, m), 6,50-6,55 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,24 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 239 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 53

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(benzyloxy)-1-etynyl-2-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,16 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,46-7,32 (7H, m), 6,78-6,76 (1H, brs), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63-6,59 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,39 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,1 Hz), 5,16 (2H, s), 4,61-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,04 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,26-3,15 (1H, m), 3,15-3,03 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 581 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54

4-Amino-5-[2-(2,6-diflo-4-hydroxy-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-etynyl-3,5-diflophenol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,60-5,40 (1H, brs,), 3,42 (1H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 54

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3,5-diflophenol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,58 (1H, s), 6,48 (2H, d, J = 9,5 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 3,40-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 497 $[M+H]^+$.

Ví dụ 55

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-

[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-etoxy-6-florobenzaldehyt

2-flo-6-hydroxybenzaldehyt (50g, 360mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (500mL), và kali cacbonat (74g, 540mmol) và iodoetan (86mL, 1,1mol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân chia cùng với bổ sung etyl axetat và nước, và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối và được làm khô qua natri sulfat, sau đó được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 2-etoxy-6-florobenzaldehyt (59g, 98%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,47 (1H, s), 7,50-7,41 (1H, m), 6,77-6,67 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 1,48 (3H, t, J = 6,8 Hz). LCMS (ESI) m/z 169 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 1-etoxy-2-etynyl-3-flobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-etoxy-6-florobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,28-7,20 (1H, m), 6,74-6,63 (2H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,50 (1H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 55

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,82-6,74 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,21 (3H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$.

Bước 4: Tổng hợp 4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin hydroclorua

Thu được hợp chất hydroclorua nêu ở đề mục như trong bước 5 của ví dụ 1.

^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 8,38 (1H,s), 8,13 (1H, s), 7,44-7,38 (1H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 6,80-6,40(1H, brs), 6,01(1H, d, *J* = 6,8 Hz), 4,51-4,48 (1H, m), 4,24 (2H, q, *J* = 7,0 Hz), 4,11-4,09 (1H, m), 4,06-4,02 (1H, m), 3,24-3,19 (1H, m), 3,14-3,09 (1H, m), 1,38 (3H, t, *J* = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 507 [M+H]+

Ví dụ 56

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-isopropoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-flo-6-isopropoxybenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 2-iodopropan được sử dụng thay thế cho iodoetan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,44 (1H, s), 7,44 (1H, dt, J = 6,3, 8,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 10,2, 8,5 Hz), 4,72-4,62 (1H, m), 1,41 (6H, d, J = 6,1 Hz).

Bước 2: Tổng hợp 2-etynyl-1-flo-3-isopropoxybenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-flo-6-isopropoxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, dt, J = 6,6, 8,4 Hz), 6,71-6,65 (2H, m), 4,64-4,56 (1H, m), 3,47 (1H, s), 1,39 (6H, d, J = 6,2 Hz).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 56

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-isopropoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,78-6,73 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,79-4,71 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 1,41 (6H, d, J = 5,9 Hz). LCMS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57

4-Amino-5-[2-(4-xyano-2,6-diflo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-etynyl-3,5-diflobenzonitril

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 3,5-diflo-4-formylbenzonitril được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,25 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,73 (1H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 57

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3,5-diflobenzonitril được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58

Metyl 4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-benzoat

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-etynyl-3,5-diflobenzimidat

3,5-Diflo-4-formylbenzonitril (200mg, 1,2mmol) được hoà tan trong metanol (3mL). Sau đó, kali cacbonat (331mg, 24mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và dimetyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,22mL, 1,4mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm mát bằng đá, sau đó là khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá trong 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng thêm 2 giờ và 30 phút. Dung dịch phản ứng được phân chia cùng với bổ sung

etyl axetat, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà, và nước, và lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà. Sau khi được làm khô qua natri sulfat, sản phẩm tạo thành được lọc và được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được metyl 4-etynyl-3,5-diflobenzimidat (172mg).

LCMS (ESI) m/z 196 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 58

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là metyl 4-etynyl-3,5-diflobenzimidat được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,27 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 7,8 Hz), 5,88 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,42-3,33 (2H, m).

LCMS (ESI) m/z 539 $[M+H]^+$.

Ví dụ 59

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (2-etynyl-3-flophenyl)(metyl)sulfan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-flo-6-(metylthio)benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

[0366]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,32-7,25 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89-6,64 (1H, m), 3,70 (1H, s), 2,51 (3H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 59

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là (2-etynyl-3-flophenyl)(metyl)sulfan được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,37-7,31 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99-6,94 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,56 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 509 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-propoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-flo-6-propoxybenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 1-iodopropan được sử dụng thay thế cho iodoetan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,48 (1H, s), 7,46 (1H, dt, J = 6,3, 8,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 10,4, 8,5 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,93-1,83 (2H, m), 1,56 (1H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 183 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-etynyl-1-flo-3-propoxybenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-flo-6-

propoxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,27-7,20 (1H, m), 6,72-6,63 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,49 (1H, s), 1,81-1,91 (2H, m), 1,07 (3H, t, J = 8,0 Hz).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 60

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-propoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80-6,74 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,85-4,78 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,42-3,33 (2H, m), 1,92-1,82 (2H, m), 1,07 (3H, t, 7,4 Hz). LCMS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$.

Ví dụ 61

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[2-flo-6-(2,2,2-trifloroetoxy)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-flo-6-(2,2,2-trifloroetoxy)benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 1,1,1-triflo-2-iodoetan được sử dụng thay thế cho iodoetan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,45 (1H, s), 7,53 (1H, dt, J = 6,1, 8,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,48 (2H, q, J = 8,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 223 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-etynyl-1-flo-3-(2,2,2-trifloroetoxy)benzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-flo-6-(2,2,2-trifloroetoxy)benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,32-7,24 (1H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,45 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,53 (1H, s).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 61

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-(2,2,2-trifloroetoxy)benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,39-7,33 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,89 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,84-4,82 (1H, m), 4,76 (2H, q, J = 8,4 Hz), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 561 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-metoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-etoxy-6-metoxybenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 2-hydroxy-6-metoxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-hydroxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,53 (1H, s), 7,42 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,15-4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,90 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 181 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 1-etoxy-2-etynyl-3-metoxybenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-etoxy-6-metoxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,23 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,55-6,50 (2H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,53 (1H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 177 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 62

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,27-7,23 (1H, m), 6,67-6,64 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 6,5 Hz), 4,88-4,80 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,26-4,23 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,91 (3H, s), 3,42-3,31 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 519 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63

8-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2.3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-metoxyquinolin

Bước 1: Tổng hợp 8-etynyl-7-metoxyquinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 7-metoxyquinolin-8-carbaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,03 (1H, dd, J = 4,2, 1,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 4,10 (3H, s), 3,87 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 184 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 63

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 8-etynyl-7-metoxyquinolin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,92 (1H, dd, J = 4,3, 1,7 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,22 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 4,3 Hz), 5,89 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,61-4,59 (1H, m), 4,33 (1H, dd, J = 5,4, 2,7 Hz), 4,29-4,26 (1H, m), 4,11 (3H, s), 3,44-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64

8-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin

Bước 1: Tổng hợp 7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin

7-flo-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin (1,50g, 9,79mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (15mL), và kali cacbonat (2,98g, 21,5mmol) và metyl iođua (1,67g, 11,8mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, nước (60mL) và etyl axetat (60mL) được thêm liên tục vào đó để phân chia hỗn hợp thành lớp nước và lớp hữu cơ, sau đó là tách mỗi lớp. Lớp nước được

chiết với etyl axetat (60mL), và các lớp hữu cơ thu được được gom. Lớp hữu cơ được gom được rửa liên tục với nước (60 mL) và nước muối bão hoà (60mL), và được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin (1,09g) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,58-6,51 (3H, m), 4,31 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,20 (2H, t, J = 4,4 Hz), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 168,1 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-8-carbaldehyt

7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin (1,07g, 6,40mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (17,1mL), và n-butyllithi (dung dịch hexan 1,6M, 4,83mL) được thêm nhỏ giọt vào đó cùng với khuấy ở -78°C. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, N,N-dimetylformamit (702mg, 9,60mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó, và nhiệt độ này được tăng lên đến 0°C. Dung dịch nước amoni clorua bão hoà (40mL) và etyl axetat (40mL) được thêm liên tục vào đó, sau đó là tách mỗi lớp. Lớp nước được chiết hai lần với etyl axetat (40mL), và các lớp hữu cơ thu được được gom. Lớp hữu cơ được gom được rửa liên tục với dung dịch nước amoni clorua bão hoà (100mL), nước (100mL), và nước muối bão hoà (100mL), và được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-8-carbaldehyt (1,13g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,78-6,73 (1H, m), 6,62-6,57 (1H, m), 4,45-4,42 (2H, m), 3,28-3,25 (2H, m), 2,87 (3H, d, J = 1,8 Hz). LCMS (ESI) m/z 196,2 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp 8-etynyl-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-8-carbaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,59-6,56 (2H, m), 4,43 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,49 (1H, s), 3,22 (2H, t, J = 4,4 Hz), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 192,4 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ 64

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 8-etynyl-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 7,3, 4,8 Hz), 6,78-6,69 (2H, m), 6,60 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,40 (1H, s), 5,24 (1H, s), 4,58 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,43 (2H, t, J = 4,2 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,26 (2H, t, J = 4,2 Hz), 3,23-3,16 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 2,82 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 534,3 $[M+H]^+$.

Bước 5: Tổng hợp 8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin hydroclorua

Thu được hợp chất hydroclorua nêu ở đề mục như trong bước 5 của ví dụ 1.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,47 (1H, s), 8,23 (1H, s), 6,82-6,76 (2H, m), 6,06 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,49-4,45 (3H, m), 4,12 (1H, dd, J = 5,2, 2,8 Hz), 4,05 (1H, dt, J = 5,6, 2,8 Hz), 3,28 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 14,0, 6,0 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 14,0, 6,0 Hz), 2,84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 534,3 $[M+H]^+$

Ví dụ 65

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2,4-dimetoxy-3-pyridyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 3-etynyl-2,4-dimetoxypyridin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2,4-dimetoxynicotinaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,02 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,58 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 164 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 65

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 3-etynyl-2,4-dimetoxypyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,35 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,59 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,58 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,11-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95 (6H, d, J = 2,7 Hz), 3,35 (2H, s), 3,22-3,10 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfanyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-(etylthio)-6-florobenzaldehyt

Etyl (3-flophenyl)sulfan (2,0g, 12,8mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (30mL), và n-butyllithi (dung dịch hexan 2,69M, 5,71mL) được thêm nhỏ giọt vào đó trong khi được khuấy cùng với làm mát ở -78°C. Sau khi hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -78°C trong 30 phút, N,N-dimetylformamit (2,95mL, 38,4mmol) được thêm vào đó, sau đó là khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hoà được thêm vào chất lỏng phản ứng, sau đó là chiết với etyl axetat. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi triển khai: hexan/etyl axetat), nhờ đó thu được 2-(etylthio)-6-florobenzaldehyt (430mg, 18%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,52 (1H, s), 7,51-7,46 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,8 Hz), 2,99 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Bước 2: Tổng hợp etyl(2-etynyl-3-flophenyl)sulfan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-(etylthio)-6-florobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,24 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 8,1 Hz), 3,71 (1H, s), 3,03 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 66

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là etyl (2-etynyl-3-flophenyl)sulfan được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,16 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,41-7,32 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,57 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,37 (1H, brs), 5,21 (1H, brs), 4,57 (1H, brs), 4,09-4,06 (1H, brm), 4,04-4,01 (1H, brm), 3,23-3,05 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 523 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(triazol-2-ylmetoxy)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)metoxy)-2,6-diflobenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-hydroxybenzaldehyt, và 2-(clometyl)triazol được sử dụng thay thế cho iodoetan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,21 (1H, s), 7,76 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 10,0 Hz), 6,30 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 240 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-((4-etynyl-3,5-diflophenoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 4-((2H-1,2,3-triazol-2-yl)metoxy)-2,6-diflobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,74 (2H, s), 7,26 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,24 (1H, s), 3,43 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 236 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 67

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-((4-etynyl-3,5-diflophenoxy)metyl)-2H-1,2,3-triazol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,99 (2H, s), 7,96 (1H, s), 7,36-7,31 (1H, brs), 7,19 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,61-6,57 (2H, s), 6,52 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,40 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,59-4,54 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 4,05-4,02 (1H, m), 3,22-3,16 (1H, m), 3,10-3,06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[2-(etylamino)-6-flo-phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2-(etylamino)-6-florobenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 2,6-

diflobenzaldehyt và etylamin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3,5-triflobenzen và morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,28 (1H, s), 8,66 (1H, brs), 7,35-7,29 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 11,4, 8,1 Hz), 3,32-3,25 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz). LRMS (ESI) m/z 168 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp N-etyl-2-etynyl-3-floanilin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-(etylamino)-6-florobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,13 (1H, dd, J = 14,7, 7,7 Hz), 6,38-6,34 (2H, m), 4,62-4,56 (1H, brm), 3,62 (1H, s), 3,21 (2H, dq, J = 7,3, 6,6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz). LRMS (ESI) m/z 164 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 68

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là N-etyl-2-etynyl-3-floanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,26 (1H, ddd, J = 8,4, 8,4, 7,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,74 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,79 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 4,23-4,17 (2H, m), 4,19 (1H, q, J = 7,0 Hz), 3,56-3,54 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69

4-Amino-5-[2-(2,4-diflo-3-pyridyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 3-etynyl-2,4-diflopyridin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2,4-diflonicotinaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR (AXETON-D_6) δ: 8,38 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 7,44-7,40 (1H, m), 4,46 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 140 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 69

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 3-etynyl-2,4-diflopyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 8,2, 5,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 8,2, 5,8 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,82 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 5,5, 2,6 Hz), 4,26 (1H, q, J = 3,1 Hz), 3,43-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 482 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfonyl-6-flo-4-pyrolidin-1-yl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2,6-diflo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 2,4,6-

triflorobenzaldehyt và pyrolidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3,5-triflobenzen và morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,04 (1H, s), 6,01 (2H, d, J = 12,8 Hz), 3,35-3,32 (4H, m), 2,07-2,03 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 212 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-(etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt

2,6-Diflo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt (3,7g, 18mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (37mL), và natri etanthiolat (1,6g, 18mmol) được thêm vào đó, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Etyl axetat, nước, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà được thêm vào dung dịch phản ứng, và lớp nước này được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và dung dịch nước natri clorua bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: clorofom), nhờ đó thu được 2-(etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt (4,4g) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,18 (1H, s), 6,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,98 (1H, dd, J = 14,3, 2,0 Hz), 3,39-3,35 (4H, m), 2,91 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,07-2,04 (4H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 254 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp 2-(etylsulfonyl)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt

2-(Etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt (79mg, 0,31mmol) được hoà tan trong diclometan (1,6mL), và axit 3-cloperbenzoic (110mg, 0,65mmol) được thêm vào đó trong bể đá, sau đó là khuấy trong 2 giờ trong bể đá. Axit 3-cloperbenzoic (56mg, 0,32mmol) được thêm vào hỗn hợp tạo thành trong bể đá, sau đó là khuấy trong 1 giờ trong bể đá. Sau đó, axit 3-cloperbenzoic (10mg, 0,058mmol) được cho thêm vào đó trong bể đá, sau đó là khuấy trong 30 phút trong bể đá. Clorofom, nước, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà được thêm vào dung dịch phản ứng trong bể đá, và dung dịch nước được chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri clorua bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 2-(etylsulfonyl)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt (54mg, 0,19mmol, 62%) ở dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,28 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 13,9, 2,6 Hz), 3,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,50-3,40 (4H, m), 2,11-2,08 (4H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz). LCMS (ESI) m/z 286 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp 1-(3-(etylsulfonyl)-4-etynyl-5-flophenyl)pyrolidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-(etylsulfonyl)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 11,9, 2,3 Hz), 3,63 (1H, s), 3,49 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,36-3,32 (4H, m), 2,07-2,04 (4H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz). LCMS

(ESI) m/z 282 $[M+H]^+$

Bước 5: Tổng hợp hợp chất ví dụ 70

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(3-(etylsulfonyl)-4-etynyl-5-flophenyl)pyrolidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 12,4, 2,3 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,85-4,81 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,24 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,40-3,36 (4H, m), 3,31-3,30 (2H, m), 2,10-2,07 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 624 [M+H].

Ví dụ 71

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(3-flo-5-metoxy-4-pyridyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-etynyl-3-flo-5-metoxypyridin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 3-flo-5-metoxyisonicotinaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,21-8,17 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,69 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 152 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 71

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3-flo-5-metoxypyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,32-7,29 (1H, brs), 6,58 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,41-5,38 (1H, brs), 5,23-5,21 (1H, brs), 4,59-4,57 (1H, m), 4,08-4,04 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,22-3,18 (1H, m), 3,12-3,08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 494 [M+H].

Ví dụ 72

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[2-etylsulfonyl-6-flo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2,6-diflo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 2,4,6-triflorobenzaldehyt và (R)-pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3,5-triflobenzen và morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,05 (1H, s), 6,03 (2H, d, J = 12,4 Hz), 4,70-4,66 (1H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,48-3,42 (1H, m), 3,36-3,31 (1H, m), 2,21-2,12 (2H, m), 1,79 (1H, d, J = 3,9 Hz). LCMS (ESI) m/z 228 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-etylsulfanyl-6-flo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 70, ngoại trừ là 2,6-diflo-

4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2,6-diflo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,19 (1H, s), 6,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,00 (1H, dd, J = 14,1, 2,2 Hz), 4,69-4,66 (1H, m), 3,63-3,57 (2H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 3,41-3,35 (1H, m), 2,91 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,21-2,14 (2H, m), 1,77 (1H, d, J = 4,1 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,4 Hz). LCMS (ESI) m/z 270 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp 2-etylsulfonyl-6-flo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 70, ngoại trừ là 2-etylsulfanyl-6-flo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-(etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,30 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 14,0, 2,4 Hz), 4,73-4,71 (1H, m), 3,67-3,42 (4H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,35-3,32 (1H, m), 2,21-2,17 (2H, m), 1,76 (1H, d, J = 3,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,6 Hz). LCMS (ESI) m/z 302 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp (3R)-1-(3-(etylsulfonyl)-4-etynyl-5-flophenyl)pyrolidin-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-etylsulfonyl-6-flo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 11,7, 2,4 Hz), 4,69-4,67 (1H, m), 3,65 (1H, s), 3,61-3,43 (5H, m), 3,35 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,23-2,12 (2H, m), 1,69 (1H, d, J = 3,7 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz). LCMS (ESI) m/z 298 $[M+H]^+$

Bước 5: Tổng hợp hợp chất ví dụ 72

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là (3R)-1-(3-(etylsulfonyl)-4-etynyl-5-flophenyl)pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 12,2, 2,3 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,85-4,79 (1H, m), 4,58-4,54 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,58-3,43 (6H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 2,22-2,14 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,4 Hz). LCMS (ESI) m/z 640 [M+H].

Ví dụ 73

4-Amino-5-[2-(2-clo-6-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-clo-2-etynyl-3-flobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-clo-6-florobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,29-7,21 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 3,61 (1H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 73

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-clo-2-

etynyl-3-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,37-7,30 (2H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,85-4,82 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 497 [M+H].

Ví dụ 74

4-[4-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-phenyl]-1,1-dioxo-1,4-thiazinan

Bước 1: Tổng hợp 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)thiomorpholin-1,1-dioxit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 70, ngoại trừ là 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)thiomorpholin được sử dụng thay thế cho 2-(etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,40 (2H, d, J = 10,2 Hz), 3,92-3,88 (4H, m), 3,42 (1H, s), 3,11-3,06 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 272 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 74

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)thiomorpholin-1,1-dioxit được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,36-7,32 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 11,4 Hz), 6,60 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,39 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,24-5,22 (1H, m), 4,60-4,55 (1H, m), 4,12-4,08 (1H, m), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95-3,89 (4H, m), 3,25-3,17 (1H, m), 3,17-3,09 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 614 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[2-etylsulfonyl-6-flo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2,6-diflo-4-[(3R)-floropyrolidin-1-yl]benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 2,4,6-triflorobenzaldehyt và (R)-3-floropyrolidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3,5-triflobenzen và morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,07 (1H, s), 6,04 (2H, d, J = 12,5 Hz), 5,47-5,32 (1H, m), 3,64-3,51 (4H, m), 2,50-2,41 (1H, m), 2,28-2,08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 230 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-(etylthio)-6-flo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 70, ngoại trừ là 2,6-diflo-4-[(3R)-floropyrolidin-1-yl]benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2,6-diflo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,21 (1H, s), 6,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,01 (1H, dd, J = 13,9, 1,8 Hz), 5,47-5,33 (1H, m), 3,70-3,52 (4H, m), 2,92 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,49-2,40 (1H, m), 2,28-2,09

(1H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 272 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp 2-(etylsulfonyl)-6-flo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]benzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 70, ngoại trừ là 2-(etylthio)-6-flo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-(etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,31 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 13,7, 2,3 Hz), 5,51-5,35 (1H, m), 3,74-3,60 (6H, m), 2,53-2,45 (1H, m), 2,29-2,14 (1H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 304 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp (3R)-1-(3-etylsulfonyl-4-etynyl-5-flo-phenyl)-3-flo-pyrolidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-(etylsulfonyl)-6-flo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 11,7, 2,4 Hz), 5,47-5,33 (1H, m), 3,66-3,64 (2H, m), 3,61-3,46 (5H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,29-2,11 (1H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz). LCMS (ESI) m/z 300 $[M+H]^+$

Bước 5: Tổng hợp hợp chất ví dụ 75

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là (3R)-1-(3-etylsulfonyl-4-etynyl-5-flo-phenyl)-3-flo-pyrolidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 12, 2,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,47-5,34 (1H, m), 4,81-4,78 (1H, m), 4,31-4,29 (1H, m), 4,25-4,23 (1H, m), 3,70-3,44 (6H, m), 3,41-3,32 (2H, m), 2,42-2,15 (2H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 642 [M+H].

Ví dụ 76

4-Amino-5-[2-(5-benzyloxypyrimidin-2-yl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin

2-Bromopyrimidin-5-ol (200mg, 1,1mmol) được hoà tan hỗn hợp lỏng gồm tetrahydrofuran (1mL) và N,N-dimetylformamit (1mL). Sau đó, kali cacbonat (170mg, 1,3mmol) và benzyl bromua (0,15mL, 1,3mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia với etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối bão hoà. Sản phẩm tạo thành được làm khô qua natri sulfat khan, sau đó được lọc và cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin (200mg, 0,75mmol, 66%) ở dạng bột màu trắng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,31 (2H, s), 7,45-7,36 (5H, m), 5,15 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 265 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin

5-(Benzyloxy)-2-bromopyrimidin (200mg, 0,75mmol), etynyltriisopropylsilan (0,34mL, 1,5mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (53mg, 0,075mmol), đồng iođua (14mg, 0,075mmol), và diisopropyletylamin (0,26mL, 1,5mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (2mL). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ và 30 phút, và được lọc qua đệm celite, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin (120mg, 0,32mmol, 43%) ở dạng dầu màu vàng.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,42 (2H, s), 7,43-7,36 (5H, m), 5,18 (2H, s), 1,17-1,13 (21H, m). LCMS (ESI) m/z 367 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp 5-(benzyloxy)-2-etynylpyrimidin

5-(Benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin (120mg, 0,32mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (1mL), và dung dịch tetrabutylamoni florua (1M dung dịch tetrahydrofuran, 0,38mL, 0,38mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 5-(benzyloxy)-2-etynylpyrimidin (45mg, 0,21mmol, 67%) ở dạng bột màu vàng.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,43 (2H, s), 7,44-7,38 (5H, m), 5,19 (2H, s), 3,04 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 211 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ 76

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 5-(benzyloxy)-2-etynylpyrimidin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,57 (2H, s), 8,26 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,49-7,33 (5H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,30 (2H, s), 4,84-4,79 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 553 $[M+H]^+$.

Ví dụ 77

4-Amino-5-[2-(4-benzyloxy-2-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp ((4-(benzyloxy)-2-flophenyl)etynyl)trimetylsilan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 4-(benzyloxy)-2-flo-1-iodobenzen và etynyltrimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin và etynyltriisopropylsilan.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,43-7,33 (6H, m), 6,77 (1H, dd, J = 10,4, 2,8 Hz), 6,70-6,67 (1H, m), 5,04 (2H, s), 0,25 (9H, s).

Bước 2: Tổng hợp 4-(benzyloxy)-1-etynyl-2-flobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là 4((4-(benzyloxy)-2-flophenyl)etynyl)trimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-

((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,43-7,29 (6H, m), 6,66-6,79 (2H, m), 5,04 (2H, s), 3,25 (1H, s).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 77

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-(benzyloxy)-1-etynyl-2-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,40-7,26 (6H, m), 6,87-6,84 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 569 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78

4-Amino-5-[2-[4-(benzylamino)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp N-benzyl-4-((triisopropylsilyl)etynyl)anilin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là N-benzyl-4-iodoanilin và etynyltriisopropylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin và etynyltriisopropylsilan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,25 (7H, m), 6,53 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,34 (2H, s), 1,12-1,05 (21H, m). LCMS (ESI) m/z 364 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp N-benzyl-4-etynylanilin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là N-benzyl-4-((triisopropylsilyl)etynyl)anilin được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,39-7,25 (7H, m), 6,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,35 (2H, s), 4,28-4,19 (1H, brs), 2,96 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 208 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 78

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là N-benzyl-4-etynylanilin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,36-7,20 (7H, m), 6,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,93 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,73-4,70 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,31-4,29 (1H, m), 4,25-4,22 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 550 $[M+H]^+$.

Ví dụ 79

2-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-florobenzamit

Bước 1: Tổng hợp 3-flo-2-((trimetylsilyl)etynyl)benzamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 3-flo-2-iodobenzamit và etynyltrimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin và etynyltriisopropylsilan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83-7,55 (1H, brs), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,22

(1H, m), 6,19-5,72 (1H, brs), 0,31 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 236 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-etynyl-3-florobenzamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là 3-flo-2-((trimetylsilyl)etynyl)benzamit được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,89-7,86 (1H, m), 7,46 (1H, dt, J = 5,4, 8,0 Hz), 7,30-7,21 (2H, m), 6,29-5,45 (1H, brs), 3,77 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 164 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 79

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-3-florobenzamit được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,47-7,41 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,82-4,75 (1H, m), 4,32-4,29 (1H, m), 4,26-4,24 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80

4-Amino-5-[2-(3,5-diflo-2-metoxy-4-pyridyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-etynyl-3,5-diflo-2-metoxypyridin

2,3,5-triflo-4-iodopyridin (500mg, 1,93mmol) được hoà tan trong metanol (3mL), và natri metoxit (dung dịch metanol 5M, 1,15mL) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được tách và rửa liên tục với nước và nước muối. Dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được sản phẩm đích (376mg) ở dạng hỗn hợp dầu chứa 4-etynyl-3,5-diflo-2-metoxypyridin và 4-etynyl-3-flo-2,5-dimetoxypyridin.

Quy trình tổng hợp được thực hiện như trong các bước 2 và 3 của ví dụ 76 bằng cách sử dụng hỗn hợp thu được, sau đó là tách và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,87 (1H, s), 4,02 (3H, s), 3,73 (1H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 80

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3,5-diflo-2-metoxypyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,20 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,32-7,29 (1H, m), 6,59 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,41 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,24 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,58 (1H, ddd, J = 7,3, 6,2, 4,4 Hz), 4,11-4,04 (2H, m), 3,96 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$.

Ví dụ 81

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(3-flo-2,5-dimetoxy-4-pyridyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-etynyl-3-flo-2,5-dimetoxypyridin

Theo bước 1 của ví dụ 80 thu được hợp chất nêu ở đề mục.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,76 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,66 (1H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 81

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 4-etynyl-3-flo-2,5-dimetoxypyridin được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,85-4,82 (3H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 4,04 (3H, s), 3,99 (3H, s), 3,70-3,67 (1H, m), 3,58-3,56 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J = 12,5, 4,4 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 12,5, 3,7 Hz). LCMS (ESI) m/z 524 $[M+H]^+$.

Ví dụ 82

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfanylphenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-etylsulfanyl-2-etynyl-benzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 và bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là 1-bromo-2-etylsulfanyl-benzen được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,49 (1H, dd, J = 7,5, 1,3 Hz), 7,33-7,25 (2H, m), 7,12 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 3,47 (1H, s), 3,01 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,37 (3H, dd, J = 9,5, 5,1 Hz).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 82

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-etylsulfanyl-2-etynyl-benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,44-7,36 (3H, m), 7,23 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 6,61 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,41 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,59 (1H, q, J = 6,2 Hz), 4,12-4,03 (2H, m), 3,23-3,19 (1H, m), 3,13 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 3,05 (2H, q, J = 7,5 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 505,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiochromen-8-yl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp triisopropyl(thiochroman-8-yletynyl)silan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 8-iodothiochroman được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,27-7,25 (1H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,07-3,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,12-2,06 (2H, m), 1,26-1,04 (21H, m).

Bước 2: Tổng hợp 8-etynyl thiochroman

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là triisopropyl(thiochroman-8-yletynyl)silan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-

((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,26 (1H, m), 7,02-6,98 (1H, m), 6,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,45 (1H, s), 3,09-3,06 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,13-2,07 (2H, m).

Bước 3: Tổng hợp 8-etynyl thiochroman 1,1-dioxit

1,4-Dioxan (1mL) và nước (0,50mL) được thêm vào 8-etynyl thiochroman (59mg, 0,34mmol). Sau đó, oxon (420mg, 0,68mmol) được thêm vào đó dưới điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp tạo thành được cho làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân chia ở nhiệt độ trong phòng cùng với bổ sung etyl axetat, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà, và nước, và lớp nước này được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (51mg, 0,25mmol, 73%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 3,59 (1H, s), 3,44-3,41 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,48-2,42 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 207 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ 83

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 8-etynyl thiochroman 1,1-dioxit được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,83-4,79 (1H, m), 4,32-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,54-3,51 (2H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,43-2,38 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 549 [M+H].

Ví dụ 84

2-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-flo-benzensulfonamit

Bước 1: Tổng hợp 3-flo-2-((trimetylsilyl)etynyl)benzensulfonamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 3-flo-2-iodobenzensulfonamit và etynyltrimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin và etynyltriisopropylsilan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45-7,41 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 5,24 (2H, s), 0,33 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 272 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-etynyl-3-flobenzensulfonamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là 3-flo-2-((trimetylsilyl)etynyl)benzensulfonamit được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 5,21 (2H, s), 3,90 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 200 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 84

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-3-flobenzensulfonamit được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD3OD) δ: 8,30 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,84-4,81 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,43-3,33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 542 [M+H].

Ví dụ 85

4-Amino-5-[2-(2-xyano-6-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 3-flo-2-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 3-flo-2-iodobenzonitril và etynyltrimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin và etynyltriisopropylsilan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,46-7,44 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 0,31 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-etynyl-3-florobenzonitril

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là 3-flo-2-((trimetylsilyl)etynyl)benzonitril được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,51 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 3,72 (1H, s).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 85

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 2-etynyl-3-florobenzonitril được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,27 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,66-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,84-4,80 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 3,45-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 488 [M+H].

Ví dụ 86

4-Amino-5-[2-[2-(xyclopropylmetoxy)-6-flo-phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(xyclopropylmetoxy)-3-flo-2-iodobenzen

3-flo-2-iodophenol (200mg, 0,84mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (2mL). Sau đó, xyclopropylmetanol (0,14mL, 1,7mmol) và triphenylphosphin (440mg, 1,7mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và diisopropyl azodicarboxylat (0,33ml, 1,7mmol) được thêm vào đó trong bể đá, sau đó là khuấy trong 2 giờ trong bể đá. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được 1-(xyclopropylmetoxy)-3-flo-2-iodobenzen (192mg) ở dạng

dầu màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,26-7,19 (1H, m), 6,72-6,67 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,91 (2H, d, J = 6,6 Hz), 1,33-1,28 (1H, m), 0,68-0,63 (2H, m), 0,44-0,41 (2H, m).

Bước 2: Tổng hợp ((2-(xyclopropylmetoxy)-6-flophenyl)etynyl)trimetylsilan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 1-(xyclopropylmetoxy)-3-flo-2-iodobenzen và etynyltrimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin và etynyltriisopropylsilan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,17 (1H, dt, J = 6,6, 8,4 Hz), 6,69-6,64 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,91 (2H, d, J = 6,3 Hz), 1,31-1,24 (1H, m), 0,64-0,60 (2H, m), 0,45-0,41 (2H, m), 0,28 (9H, s).

Bước 3: Tổng hợp 1-(xyclopropylmetoxy)-2-etynyl-3-flobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là ((2-(xyclopropylmetoxy)-6-flophenyl)etynyl)trimetylsilan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,24 (1H, dt, J = 6,6, 8,4 Hz), 6,72 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,67 (1H, J = 8,4 Hz), 3,93 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,52 (1H, s), 1,36-1,30 (1H, m), 0,68-0,63 (2H, m), 0,43-0,39 (2H, m).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ 86

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 4 của ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(xyclopropylmetoxy)-2-etynyl-3-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,33-7,27 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (1H, t, J = 8,5 Hz), 5,88 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,86-4,83 (1H, m), 4,34-4,32 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 4,01 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,44-3,34 (2H, m), 1,40-1,32 (1H, m), 0,73-0,68 (2H, m), 0,43 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 533 [M+H].

Ví dụ 87

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-[4-(3-pyridylmetoxy)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((trimetylsilyl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1, 3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (500mg, 0,82mmol), etynyltrimetylsilan (240mg, 2,5mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (58mg, 0,082mmol), đồng iođua (16mg, 0,082mmol), và diisopropyletylamin (0,28mL, 1,6mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (5mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm và được lọc qua đệm celit, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp

chất nêu ở đề mục (339mg, 0,58mmol, 71%) ở dạng chất vô định hình màu vàng.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,41 (1H, brs), 8,50 (1H, s), 7,16 (1H, s), 5,98 (2H, brs), 5,63 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,25-5,21 (1H, m), 5,07-5,03 (1H, m), 4,51-4,49 (1H, m), 3,59-3,50 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,34 (3H, s), 0,26 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 581 $[M+H]^+$
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-etynyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((trimetylsilyl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (339mg, 0,58mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (6,8mL), và dung dịch tetrabutylamoni florua (dung dịch tetrahydrofuran 1M, 0,70mL, 0,70mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (260mg, 0,51mmol, 88%) ở dạng bột màu vàng.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,25 (1H, brs), 8,51 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,11 (2H, brs), 5,65 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,29-5,25 (1H, m), 5,10-5,06 (1H, m), 4,52-4,49 (1H, m), 3,66-3,53 (2H, m), 3,25 (1H, s), 1,61 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,35 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 509 $[M+H]^+$
Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 87

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-etynyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (20mg, 0,039mmol), 3-((4-iodophenoxy)metyl)pyridin (24mg, 0,079mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (3mg, 0,0043mmol), đồng iođua (1mg, 0,0053mmol), và diisopropyletylamin (0,013mL, 0,079mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (0,30mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm, và dung dịch hỗn hợp (0,60mL) chứa axit trifloroaxetic/nước = 4/1 được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1mg, 0,0039mmol, 10%) ở dạng bột màu vàng.
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,65-8,60 (1H, m), 8,55-8,50 (1H, m), 8,24 (1H, s), 7,95-7,90 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,05-7,00 (2H, brs), 5,84-5,82 (1H, brs), 5,19 (2H, s), 4,80-4,70 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, m), 3,40-3,30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 552 $[M+H]^+$.
Ví dụ 88
4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(3-flo-2-pyridyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 87, ngoại trừ là 3-flo-2-iodopyridin được sử dụng thay thế cho 3-((4-iodophenoxy)metyl)pyridin.
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,43-8,39 (1H, m), 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,78-7,71 (1H, m), 7,50-7,46 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,90-4,60 (1H, m), 4,33-4,31 (1H, m), 4,28-4,25 (1H,

m), 3,40-3,31 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 464 $[M+H]^+$.

Ví dụ 89

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-metylsulfanylphenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 87, ngoại trừ là (2-iodophenyl)(metyl)sulfan được sử dụng thay thế cho 3-((4-iodophenoxy)metyl)pyridin. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,24 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,48-7,46 (1H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 2,55 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 491 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90

2-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]benzensulfonamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 87, ngoại trừ là 2-iodobenzensulfonamit được sử dụng thay thế cho 3-((4-iodophenoxy)metyl)pyridin. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 8,02 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 7,8, 4,0 Hz), 7,71 (1H, s), 7,85-7,56 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 524 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91

3-[[4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]phenoxy]metyl]benzamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 87, ngoại trừ là 3-((4-iodophenoxy)metyl)benzamit được sử dụng thay thế cho 3-((4-iodophenoxy)metyl)pyridin. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,54-7,49 (1H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 4,83-4,81 (1H, m), 4,33-4,29 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 594 $[M+H]^+$.

Ví dụ 92

4-[2-[4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]isoquinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 87, ngoại trừ là 4-iodoisoquinolin được sử dụng thay thế cho 3-((4-iodophenoxy)metyl)pyridin. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 9,20 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,95-7,90 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,80-7,74 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,87-4,81 (1H, m), 4,36-4,33 (1H, m), 4,29-4,25 (1H, m), 3,43-3,39 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 93

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(1-naphtyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol và (4aR,6R,7S,7aR)-6-amino-2,2-dimetylhexahydroxyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

(1R,2S,3R,5R)-3-Amino-5-(hydroxymetyl)xyclopentan-1,2-diol hydroclorua (40g, 218mmol) được hoà tan ở nhiệt độ trong phòng trong metanol (400mL) và 2,2-dimetoxypropan (54mL, 436mmol), và axit metansulfonic (14mL, 218mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó trong bể đá cùng với khuấy để giữ nhiệt độ bên trong ở 7°C hoặc thấp hơn. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong bể đá trong 5 phút và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trietylamin (122mL, 872mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó trong bể đá để giữ nhiệt độ bên trong ở 10°C hoặc thấp hơn. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong bể đá trong 5 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp đồng phân thô (102g).

LCMS (ESI) m/z 188 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol và (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetylhexahydroxyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

Hỗn hợp đồng phân thô (102g) gồm ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol và (4aR,6R,7S,7aR)-6-amino-2,2-dimetylhexahydroxyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol thu được trong bước 1 của ví dụ 93, và 2-(4,6-dicloropyrimidin-5-yl)axetaldehyt (46g, 240mmol) được tạo hỗn dịch trong 2-butanol (400mL). Sau đó, trietylamin (61mL, 436mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi dung môi phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm, phần cặn được phân chia cùng với bổ sung etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat, sau đó là chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi, nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp đồng phân thô (72g).

LCMS (ESI) m/z 324 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol

Hỗn hợp đồng phân thô (72g) gồm ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol và (4aR,6R,7S,7aR)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetylhexahydroxyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol, thu được trong bước 2 của ví dụ 93, được tạo hỗn dịch trong axeton (720mL), và axit metansulfonic (14,2mL, 218mmol) được thêm vào đó trong bể đá. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy trong bể đá trong 40 phút và ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm, trietylamin (122mL, 872mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó trong bể đá để giữ nhiệt độ bên trong ở 10°C hoặc thấp hơn. Sau khi hỗn hợp được khuấy trong bể đá trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia cùng với bổ sung etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat, sau đó là chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat. Dung môi được chưng cất, nhờ đó tạo ra sản phẩm thô của hợp chất nêu ở đề mục (77g) ở dạng dầu màu nâu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,63 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,03-4,95 (2H, m), 4,73-4,70 (1H, m), 3,90-3,86 (1H, m), 3,83-378 (1H, m), 2,52-2,43 (2H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 2,18-2,16 (1H, m), 1,60 (3H, s), 1,32 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 324 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Sản phẩm thô (77g), tức là ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol, thu được trong bước 3 của ví dụ 93 được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (770mL). Sau đó, imidazol (37g, 545mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và tert-butyldimetylclosilican (58g, 382mmol) được thêm vào trong bể nước (25°C), sau đó là khuấy trong 40 phút trong bể nước (29°C). Dung dịch phản ứng được phân chia cùng với bổ sung etyl axetat (800mL) và nước (800mL) trong bể đá, và lớp hữu cơ được rửa với nước (400mL). Sau khi lớp nước (khoảng 300mL) được loại bỏ, nước muối bão hoà (100mL) được thêm vào lớp hữu cơ và được rửa, sau đó được rửa thêm với nước muối bão hoà (400mL). Sau khi sản phẩm tạo thành được làm khô quan natri sulfat, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (79g, bốn bước: 83%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,62 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,09-5,04 (1H, m), 4,88 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,67-4,64 (1H, m), 3,82-3,74 (2H, m), 2,39-2,37 (3H, m), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,087 (3H, s), 0,074 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 438 $[M+H]^+$

Bước 5: Tổng hợp 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (79g, 180mmol) được hoà tan trong N,N-dimetylformamit (790mL), và N-iodosuxinimit (45g, 198mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở 50°C trong 11 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Etyl axetat (600mL), dung dịch natri hydro sulphit bão hoà (300mL), và nước (600mL) được thêm vào dung dịch phản ứng trong bể đá, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 10 phút. Sau khi phân chia, lớp hữu cơ được rửa liên tục với hỗn hợp lỏng gồm nước (600mL) và nước muối bão hoà (100 mL), và nước muối bão hoà (500mL). Sau khi sản phẩm tạo thành được làm khô qua natri sulfat, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, nhớ đó tạo ra sản phẩm thô của hợp chất nêu ở đề mục (95g) ở dạng dầu màu nâu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 5,08-5,04 (1H, m), 4,85 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,64-4,62 (1H, m), 3,81-3,73 (2H, m), 2,42-2,32 (3H, m), 1,58 (3H, s), 1,30 (3H, s), 0,94 (9H, s), 0,095 (3H, s), 0,082 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$

Bước 6: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol

Sản phẩm thô (95g), tức là 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, thu được trong bước 5 của ví dụ 93 được hoà tan trong tetrahydrofuran (950mL), và dung dịch tetrabutylamoni florua (dung dịch tetrahydrofuran 1M, 180mL) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo thành được phân chia trong bể đá cùng với bổ sung etyl axetat (500mL), nước (500mL), và dung dịch natri bicarbonat bão hoà (300mL), và lớp nước này được chiết với etyl axetat (500mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà (500mL), và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (70g, hai bước: 86%) ở dạng chất vô định hình màu xanh nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,62 (1H, s), 7,48 (1H, s), 5,05-4,99 (1H, m), 4,91 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,71-4,68 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 2,50-2,45 (2H, m), 2,31-2,27 (1H, m), 1,90-1,88 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,31 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 450 $[M+H]^+$

Bước 7: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-Clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (70g) được hoà tan trong 1,4-dioxan (350mL), và 28% nước amoniac (350mL) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở 100°C qua đêm trong vật chứa cản áp. Sau khi dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, sản phẩm tạo thành được tạo hỗn dịch trong nước (700mL), sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Kết tủa được gom bằng cách lọc và được rửa với nước (420mL), sau đó được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (67g, 99%) ở dạng bột màu nâu nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,26 (1H, s), 7,12 (1H, s), 5,69-5,67 (2H, brs), 4,94 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,90-4,84 (1H, m), 4,72-4,70 (1H, m), 3,89-3,85 (1H, m), 3,81-3,77 (1H, m), 3,06-3,04 (1H, brs), 2,58-2,46 (2H, m), 2,35-2,27 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,33 (3H, s) LCMS (ESI) m/z 431 $[M+H]^+$.

Bước 8: Tổng hợp 7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(aminometyl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-Amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (51g, 118mmol) và phtalimit (35g, 236mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (1000mL). Sau đó, triphenylphosphin (93g, 354mmol) được thêm vào đó cùng với khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá. Sau khi triphenylphosphin được hoà tan, diisopropyl azodicarboxylat (70mL, 354mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó cùng với khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút dưới điều kiện làm mát bằng đá, sản phẩm tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, và dung dịch phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm. Etanol (750mL), hydrazin monohydrat (25mL, 519mmol), và nước (150mL) được thêm vào phần cặn, sau đó là khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, sản phẩm tạo thành được phân chia cùng với bổ sung clorofom, nước, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà. Lớp nước sau đó được tách và được chiết với clorofom. Tất cả các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (52g, 89% trọng lượng) ở dạng chất vô định hình màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, s), 7,13 (1H, s), 5,62-5,60 (2H, brs), 4,96-4,90 (2H, m), 4,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,90 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,46-2,40 (1H, m), 2,27-2,21 (1H, m), 2,17-2,08 (1H, m), 1,58 (3H, s), 1,32 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 430 $[M+H]^+$.

Bước 9: Tổng hợp tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat

7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(Aminometyl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (51,5g, 89% trọng lượng, ca. 107mmol) thu được trong bước 8 của ví dụ 93 được hoà tan trong axetonitril (515mL). Sau đó, 1-aza-4-azoniabixyclo[2.2.2]octan-4-ylsulfonyl(tert-butoxycarbonyl)azanido: 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan monohydroclorua (Tham khảo: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (70,5g, 160mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, nước (1030mL) và dung dịch nước amoni clorua bão hoà (258mL) được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Kết tủa được gom bằng cách lọc và được rửa với nước (1545mL), sau đó được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57,1g, 88%) ở dạng bột màu trắng vàng nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,33 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,62-6,60 (1H, brs), 5,73-5,71 (2H, brs), 4,99 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,78-4,72 (1H, m), 4,64-4,62 (1H, m), 3,36-3,32 (1H, m), 3,24-3,25 (1H, m),

2,57-2,46 (2H, m), 2,38-2,32 (1H, m), 1,56 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,29 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 609 $[M+H]^+$.

Bước 10: Tổng hợp hợp chất ví dụ 93

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat (20mg, 0,033mmol), 1-etynylnaphtalen (10mg, 0,066mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (3mg, 0,0043mmol), đồng iođua (1mg, 0,0053mmol), và diisopropyletylamin (0,011mL, 0,066mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (0,30mL). Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 70°C trong 1 giờ, dung dịch hỗn hợp (0,60mL) chứa axit trifloroaxetic/nước = 4/1 được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,2mg, 50%) ở dạng bột màu vàng.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, s), 7,93-7,89 (2H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,64-7,47 (3H, m), 5,02-4,95 (1H, m), 4,47-4,44 (1H, m), 4,05-4,03 (1H, m), 3,30-3,16 (2H, m), 2,52-2,44 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 493 $[M+H]^+$.

Ví dụ 94

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2,6-dimetoxyphenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 2-etynyl-1,3-dimetoxybenzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,27 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,95-4,86 (1H, m), 4,40-4,35 (1H, m), 4,05-3,95 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,30-3,13 (2H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,85-1,73 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 503 $[M+H]^+$.

Ví dụ 95

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-flo-6-metoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,78-6,74 (1H, m), 4,97-4,86 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,30-3,23 (1H, m), 3,22-3,14 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,85-1,73 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 491 $[M+H]^+$.

Ví dụ 96

8-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]quinolin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 8-etynylquinolin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 9,04-9,02 (1H, m), 8,40-8,35 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,94-7,85 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,61-7,57 (2H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,46-4,42 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,14 (2H, m), 2,50-2,38 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 494 $[M+H]^+$.

Ví dụ 97

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3-flobenzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,32-7,26 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,79-6,74 (1H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,45-4,42 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,24 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz). LCMS (ESI) m/z 505 $[M+H]^+$.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin hydroclorua

Thu được hợp chất hydroclorua nêu ở đề mục theo bước 5 của ví dụ 1.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,32 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,38-7,34 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84-6,80 (1H, m), 5,13-5,09 (1H, m), 4,41-4,37 (1H, m), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02-4,00 (1H, m), 3,28-3,23 (1H, m), 3,19-3,13 (1H, m), 2,47-2,42 (1H, m), 2,32-2,80 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 505 $[M+H]^+$

Ví dụ 98

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-metylsulfanyl-benzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,35-7,30 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98-6,92 (1H, m), 5,00-4,91 (1H, m), 4,45-4,40 (1H, m), 4,05-4,00 (1H, m), 3,30-3,24 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,50-2,41 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 1,87-1,78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etylsulfanyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-etylsulfanyl-2-etynyl-3-flo-benzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,42-7,36 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 6,6, 5,9 Hz), 6,53 (2H, brs), 4,90 (1H, ddd, J = 10,3, 9,9, 8,4 Hz), 4,71 (1H, brs), 4,24 (1H, dd, J = 8,8, 5,5 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 5,5, 3,7 Hz), 3,10-3,05 (1H, m), 3,09 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,96-2,89 (1H, m), 2,22 (1H, dt, J = 13,2, 8,1 Hz), 2,15-2,06 (1H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 521 $[M+H]^+$.

Ví dụ 100

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etoxy-6-metoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,12 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,27 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,72-6,65 (3H, m), 6,53 (2H, s), 4,92-4,85 (2H, m), 4,68 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,25-4,20 (1H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,82-3,78 (1H, m), 3,12-3,06 (1H, m), 2,96-2,90 (1H, m), 2,23-2,18 (1H, m), 2,15-2,07 (1H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 517,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 101

4-[4-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3,5-diflo-phenyl]morpholin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,59 (1H, s), 6,63 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,97-4,93 (1H, m), 4,41 (1H, dd, J = 8,4, 5,7 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,80 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,27-3,11 (6H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$.

Ví dụ 102

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(1-piperidyl)phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là piperidin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,34 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,37 (1H, s), 3,26-3,20 (4H, m), 1,68-1,60 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 222 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 102

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,54 (2H, d, J = 11,7 Hz), 4,98-4,91 (1H, m),

4,40 (1H, dd, J = 8,4, 5,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,6, 3,8 Hz), 3,31-3,30 (4H, m), 3,28-3,14 (2H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,70-1,63 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 562 $[M+H]^+$.

Ví dụ 103

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-4-metylpiperazin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 4-metylpiperazin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,36 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,39 (1H, s), 3,27-3,23 (4H, m), 2,54-2,50 (4H, m), 2,34 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 237 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 103

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-4-metylpiperazin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,76 (1H, s), 6,76 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 8,6, 5,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,6, 3,7 Hz), 3,49-3,11 (10H, m), 2,97 (3H, s), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 577 $[M+H]^+$.

Ví dụ 104

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(pyrazol-1-ylmetoxy)phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-((1H-pyrazol-1-yl)metoxy)-2,6-diflobenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyt và 1-(clometyl)pyrazol hydroclorua được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-hydroxybenzaldehyt và iodoetan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,20 (1H, s), 7,65-7,62 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 10,0 Hz), 6,39 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,05 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 239 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 1-((4-etynyl-3,5-diflophenoxy)metyl)-1H-pyrazol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 4-((1H-pyrazol-1-yl)metoxy)-2,6-diflobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,64-7,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,37 (1H, t, J = 2,2 Hz), 5,99 (2H, s), 3,42 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 235 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 104

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-((4-etynyl-3,5-diflophenoxy)metyl)-1H-pyrazol được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,14 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,64 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,51 (2H, s), 6,37-6,36 (1H, m), 6,18

(2H, s), 4,91-4,86 (2H, m), 4,69-4,66 (1H, brs), 4,23-4,19 (1H, m), 3,80-3,77 (1H, brs), 3,09-3,04 (1H, m), 2,95-2,88 (1H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 2,14-2,10 (1H, m), 1,59-1,51 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 575 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105

4-Amino-5-[2-(2,6-diflo-4-pyrolidin-1-yl-phenyl)etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là pyrolidin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,02 (2H, d, J = 10,6 Hz), 3,38 (1H, s), 3,28-3,22 (4H, m), 2,04-2,00 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 208 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 105

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)pyrolidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,21 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 8,6, 5,7 Hz), 4,00 (1H, t, J = 4,6 Hz), 3,67-3,62 (1H, m), 3,29-3,05 (6H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,08-2,02 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 548 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-[2-etoxy-6-flo-4-(1-piperidyl)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)piperidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 34, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin được sử dụng thay thế cho 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,24 (1H, dd, J = 12,8, 2,2 Hz), 6,18-6,16 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,42 (1H, s), 3,27-3,22 (4H, m), 1,73-1,60 (6H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 248 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 106

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)piperidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,33-6,30 (2H, m), 4,97-4,90 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 8,4, 5,5 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,29-3,13 (6H, m), 2,47-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m), 1,71-1,61 (6H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz). LCMS (ESI) m/z 588 $[M+H]^+$.

Ví dụ 107

4-Amino-5-[2-(4-benzyloxy-2,6-diflo-phenyl)etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-(benzyloxy)-2,6-diflobenzaldehyt

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 55, ngoại trừ là 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyt và benzylbromua được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-hydroxybenzaldehyt và iodoetan.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,20 (1H, s), 7,49-7,36 (5H, m), 6,57 (2H, d, J = 10,5 Hz), 5,11 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 249 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 5-(benzyloxy)-2-etynyl-1,3-diflobenzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 4-(benzyloxy)-2,6-diflobenzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,36 (5H, m), 6,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,04 (2H, s), 3,42 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 245 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 107

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 5-(benzyloxy)-2-etynyl-1,3-diflobenzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,45-7,34 (5H, m), 6,78 (2H, d, J = 9,5 Hz), 5,13 (2H, s), 4,92-4,88 (1H, m), 4,43-4,40 (1H, m), 4,02-3,98 (1H, m), 3,30-3,13 (2H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,31-2,28 (1H, m), 1,83-1,78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 585 $[M+H]^+$.

Ví dụ 108

3-[4-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-etoxy-5-flo-phenyl]-8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan

Bước 1: Tổng hợp 3-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,28 (2H, dd, J = 13,9, 2,9 Hz), 4,52-4,49 (2H, m), 3,40 (1H, s), 3,26 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,08 (2H, dd, J = 11,3, 2,7 Hz), 2,04-1,96 (2H, m), 1,89-1,82 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 250 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 3-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)-8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 34, ngoại trừ là 3-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,12 (1H, dd, J = 12,6, 2,4 Hz), 6,03 (1H, s), 4,51-4,47 (2H, m), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,40 (1H, s), 3,28 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 11,3, 2,7 Hz), 2,03-1,92 (2H, m), 1,92-1,84 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 276 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 108

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 3-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)-8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho 1-

etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,25 (1H, s), 4,94-4,90 (1H, m), 4,47 (2H, s), 4,39 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 5,7, 3,8 Hz), 3,45 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 12,8, 6,2 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 12,6, 6,8 Hz), 2,97 (2H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,00-1,87 (4H, m), 1,84-1,74 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 616 $[M+H]^+$.

Ví dụ 109

4-Amino-5-[2-(2,3-dihydrobenzothiophen-7-yl)etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-7-carbaldehyt

7-Bromo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen (200mg, 0,93mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (2mL), và dung dịch n-butyllithi (dung dịch hexan 1,6M, 1,4mL, 2,2mmol) được thêm vào đó ở -78°C, sau đó là khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó, N,N-dimetylformamit (0,22mL, 2,8mmol) được thêm vào đó ở -78°C, sau đó là khuấy ở -78°C trong 20 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hoà, nước, và etyl axetat được thêm vào dung dịch phản ứng, và lớp nước này được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri clorua bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (74mg, 49%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,05 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,5, 1,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,42-3,37 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,6 Hz). LCMS (ESI) m/z 165 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 7-etynyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-7-carbaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,40-3,31 (5H, m).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 109

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 7-etynyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20-7,17 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 4,97-4,88 (1H, m), 4,43-4,40 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,44-3,34 (4H, m), 3,29-3,23 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,86-1,78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 501 [M+H].

Ví dụ 110

8-[4-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-etoxy-5-flo-

phenyl]-3-oxa-8-azabixyclo[3,2,1]octan

Bước 1: Tổng hợp 8-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,23 (2H, dd, J = 13,6, 3,3 Hz), 4,01-3,98 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,53 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,39 (1H, s), 2,16-2,01 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 250 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 8-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 34, ngoại trừ là 8-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho 4-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,08 (1H, dd, J = 12,1, 2,2 Hz), 6,00 (1H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,01 (2H, d, J = 2,6 Hz), 3,85 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,52 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 2,13-2,00 (4H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 276 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 110

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 8-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)-3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 6,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,97-4,92 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 8,4, 5,8 Hz), 4,21-4,14 (4H, m), 4,01 (1H, dd, J = 5,8, 3,8 Hz), 3,83 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,52 (2H, d, J = 10,8 Hz), 3,30-3,12 (2H, m), 2,49-2,39 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 2,10-1,99 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 616 $[M+H]^+$.

Ví dụ 111

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-[2-metylsulfanyl-4-(1-piperidyl)phenyl]etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 4-flo-2-(metylthio)benzaldehyt

Natri thiometoxit (680mg, 9,6mmol) được tạo hỗn dịch trong toluen (10mL), và 2,4-diflobenzaldehyt (1g, 7,0mmol) được thêm vào đó, sau đó là khuấy ở 80°C trong 2 ngày. Etyl axetat và nước được thêm vào dung dịch phản ứng. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hoà và nước muối bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (499mg, 42%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 10,15 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 8,3, 6,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 10,1, 2,3 Hz), 6,95 (1H, dt, J = 2,3, 8,3 Hz), 2,49 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 171 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 2-(metylthio)-4-(piperidin-1-yl)benzaldehyt

4-flo-2-(metylthio)benzaldehyt (200mg, 1,2mmol) và kali cacbonat (220mg,

1,6mmol) được tạo hỗn dịch trong dimetylsulfoxit (2mL), và piperidin (0,16ml, 1,6mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở 80°C trong 2 giờ và 30 phút. Etyl axetat và nước được thêm vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và lớp nước này được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch nước natri clorua bão hoà, và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (345mg) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,99 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,43-3,40 (4H, m), 2,47 (3H, s), 1,80-1,70 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 236 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3-(metylthio)phenyl)piperidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 51, ngoại trừ là 2-(metylthio)-4-(piperidin-1-yl)benzaldehyt được sử dụng thay thế cho 2-flo-6-metoxybenzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 3,35 (1H, s), 3,24-3,21 (4H, m), 2,49 (3H, s), 1,72-1,58 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 232 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp hợp chất ví dụ 111

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3-(metylthio)phenyl)piperidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 4,96-4,87 (1H, m), 4,42-4,38 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,29-3,15 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,48-2,40 (1H, m), 2,28-2,32 (1H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,72-1,61 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 572 [M+H].

Ví dụ 112

4-[4-[2-[4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-3-etoxy-5-flo-phenyl]morpholin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 4-(3-etoxy-4-etynyl-5-flophenyl)morpholin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,12 (1H, s), 7,73 (1H, s), 6,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,56-6,39 (4H, m), 4,91-4,84 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,23-4,16 (2H, m), 3,79 (1H, dd, J = 8,4, 4,4 Hz), 3,74-3,68 (4H, m), 3,26-3,21 (4H, m), 3,12-3,04 (1H, m), 2,98-2,88 (1H, m), 2,27-2,17 (1H, m), 2,15-2,07 (2H, m), 1,60-1,51 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 590 $[M+H]^+$.

Ví dụ 113

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(4-metoxy-2-metylsulfonyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp triisopropyl((4-metoxy-2-(metylsulfonyl)phenyl)etynyl)silan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 76, ngoại trừ là 1-bromo-2-metansulfonyl-4-metoxybenzen được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,61-7,59 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 3,88 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,19-1,12 (21H, m). LCMS (ESI) m/z 367 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 1-etynyl-4-metoxy-2-(metylsulfonyl)benzen

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là triisopropyl((4-metoxy-2-(metylsulfonyl)phenyl)etynyl)silan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-((triisopropylsilyl)etynyl)pyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,64-7,62 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,31 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 211 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 113

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-etynyl-4-metoxy-2-(metylsulfonyl)benzen được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,16 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 4,99-4,91 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,03-4,01 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,39-3,24 (1H, m), 3,21-3,16 (1H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,35-2,28 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 551 [M+H].

Ví dụ 114

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etylsulfonyl-6-flo-4-pyrolidin-1-yl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(3-(etylsulfonyl)-4-etynyl-5-flophenyl)pyrolidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,13 (1H, s), 7,62 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 12,4, 2,6 Hz), 4,98-4,90 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,02-4,00 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,39-3,34 (4H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 3,20-3,15 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 2,09-2,06 (4H, m), 1,85-1,77 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,4 Hz). LCMS (ESI) m/z 622 [M+H].

Ví dụ 115

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-floropyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-floropyrolidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,25 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 53,2 Hz), 5,04-4,95 (1H, m), 4,40 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,7 Hz), 3,64-3,10 (6H, m), 2,49-2,38 (1H, m), 2,37-2,26 (2H, m), 2,22-2,12 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566 $[M+H]^+$.

Ví dụ 116

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3S)-3-floropyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (3S)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-floropyrolidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là (S)-3-floropyrolidin được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,06 (2H, d, J = 10,3 Hz), 5,38 (1H, d, J = 53,5 Hz), 3,62-3,39 (5H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,28-2,07 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 226 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 116

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là (3S)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-3-floropyrolidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,11 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,22 (2H, d, J = 10,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 53,2 Hz), 4,93-4,90 (1H, m), 4,42-4,37 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 4,0 Hz), 3,62-3,15 (6H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,34-2,27 (2H, m), 2,22-2,08 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566 $[M+H]^+$.

Ví dụ 117

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(1,1-dioxo-2,3-dihydrobenzothiophen-7-yl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 7-etynyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen 1,1-dioxit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 70, ngoại trừ là 7-etynyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen được sử dụng thay thế cho 2-(etylthio)-6-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,57-7,51 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,1 Hz), 3,57-3,52 (3H, m), 3,35 (2H, t, J = 7,2 Hz). LCMS (ESI) m/z 193 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 117

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 7-etynyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen 1,1-dioxit được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,00-4,89 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,62 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,22-3,11 (2H, m), 2,48-2,42 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 533 [M+H].

Ví dụ 118

4-Amino-5-[2-[4-(azetidin-1-yl)-2,6-diflo-phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)azetidin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,03 (2H, d, J = 10,0 Hz), 4,99-4,89 (1H, m),

4,40 (1H, dd, J = 8,5, 5,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,6, 3,7 Hz), 3,94 (4H, t, J = 7,4 Hz), 3,28-3,09 (2H, m), 2,46-2,36 (3H, m), 2,34-2,24 (1H, m), 1,85-1,72 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 534 $[M+H]^+$.

Ví dụ 119

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(4-hydroxy-1-piperidyl)phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-4-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là piperidin-4-ol được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,36 (2H, d, J = 11,2 Hz), 3,93-3,87 (1H, m), 3,58 (2H, dt, J = 13,0, 4,9 Hz), 3,40 (1H, s), 3,06-3,00 (2H, m), 2,21-2,10 (1H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,65-1,55 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 238 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 119

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)piperidin-4-ol được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,19 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,57 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,98-4,89 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,8 Hz), 3,85-3,78 (1H, m), 3,70-3,65 (2H, m), 3,30-3,14 (2H, m), 3,08-3,00 (2H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 578 $[M+H]^+$.

Ví dụ 120

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là (3R)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,22 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,20 (2H, d, J = 11,0 Hz), 4,98-4,90 (1H, m), 4,55-4,51 (1H, m), 4,43-4,36 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,8 Hz), 3,51-3,42 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,27-3,14 (3H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,84-1,75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$.

Ví dụ 121

4-Amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (3S)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-pyrolidin-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 23, ngoại trừ là (S)-pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho morpholin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6,03 (2H, d, J = 10,5 Hz), 4,64-4,60 (1H, m), 3,51-3,43 (2H, m), 3,39 (1H, s), 3,34 (1H, dt, J = 3,2, 9,0 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,22-2,12 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 224 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 121

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là (3S)-1-(4-etynyl-3,5-diflophenyl)-pyrolidin-3-ol được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,23 (1H, s), 7,55 (1H, s), 6,20 (2H, d, J = 10,7 Hz), 4,97-4,89 (1H, m), 4,54-4,49 (1H, m), 4,46-4,35 (1H, m), 4,03-3,96 (1H, m), 3,51-3,41 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,35-2,25 (1H, m), 2,19-2,09 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,84-1,74 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 $[M+H]^+$.

Ví dụ 122

8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin

Bước 1: Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 8-etynyl-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17-8,12 (2H, m), 7,84 (1H, s), 6,77-6,64 (3H, m), 6,53 (2H, s), 4,88 (1H, dd, J = 18,7, 8,4 Hz), 4,43 (2H, t, J = 4,2 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 8,6, 5,3 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 5,1, 3,3 Hz), 3,25 (2H, t, J = 4,2 Hz), 3,12-3,04 (1H, m), 2,96-2,89 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,24-2,19 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,56 (1H, dd, J = 20,9, 11,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 532,3 $[M+H]^+$.

Bước 2: Tổng hợp 8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin hydroclorua

Thu được hợp chất hydroclorua nêu ở đề mục như trong bước 5 của ví dụ 1. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,45 (1H, s), 8,24 (1H, s), 6,81-6,74 (2H, m), 4,98 (1H, dd, J = 19,1, 8,8 Hz), 4,47 (2H, t, J = 4,2 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,0, 5,3 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 5,1, 2,9 Hz), 3,27 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 12,8, 6,6 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 12,5, 7,3 Hz), 2,84 (3H, s), 2,29-2,22 (1H, m), 2,17-2,10 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J = 20,7, 10,8 Hz). LCMS (ESI) m/z 532,4 $[M+H]^+$

Ví dụ 123

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-thiochromen-8-yl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 10 của ví dụ 93, ngoại trừ là 8-etynyl thiochroman 1,1-dioxit được sử dụng thay thế cho 1-etynylnaphtalen. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,16 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,03-4,89 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 4,04-4,02 (1H, m), 3,56-3,53 (2H, m), 3,30-3,25 (1H, m), 3,22-3,17 (1H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,50-2,39 (3H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 547 [M+H].

Ví dụ 124

4-Amino-5-[2-(2,6-diflophenyl)etynyl]-7-[(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(aminoetyl)tetrahydrofuran-3-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 của ví dụ 1, ngoại trừ là (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol được sử dụng thay thế cho [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]metanol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,09 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,52 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,37 (1H, dt, J = 6,6, 4,0 Hz), 3,89 (1H, dt, J = 7,0, 4,0 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,2, 4,0 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 13,2, 7,0 Hz), 2,66-2,59 (1H, m), 2,33 (1H, ddd, J = 13,9, 7,0, 3,7 Hz). LCMS (ESI) m/z 376 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl-N-[[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamoyl]carbamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 1, ngoại trừ là (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(aminoetyl)tetrahydrofuran-3-ol được sử dụng thay thế cho 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(aminometyl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 10,84 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,61 (1H, s), 6,76-6,61 (2H, brm), 6,35 (1H, dd, J = 8,8, 5,9 Hz), 5,33 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,28-4,26 (1H, brm), 3,90-3,87 (1H, m), 3,16-3,10 (2H, m), 2,59-2,52 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 1,36 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 124

tert-Butyl-N-[[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamoyl]carbamat (40mg, 0,072mmol), 2-etynyl-1,3-diflobenzen (15mg, 0,11mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (10mg, 0,014mmol), đồng iođua (2,7mg, 0,014mmol), và diisopropyletylamin (0,030mL, 0,18mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (0,5mL). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở 70°C qua đêm. Sau đó, axit trifloroaxetic (0,5mL) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dung môi được chưng cất, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2mg, 4%) ở dạng bột màu trắng.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,53-7,47 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 8,8, 5,6 Hz), 5,35 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,39-4,35 (1H, brm), 3,98-3,94 (1H, brm), 3,18-3,03 (2H, brm), 2,66-2,59 (1H, m). LCMS (ESI)

m/z 465 $[M+H]^+$.

Ví dụ 125

4-Amino-7-[(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(1-naphtyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 124, ngoại trừ là 1-etynylnaphtalen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,96 (1H, brs), 7,94 (1H, brs), 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,67-7,46 (3H, m), 6,59 (1H, dd, J = 7,7, 6,2 Hz), 4,62-4,59 (1H, m), 4,18-4,15 (1H, m), 3,41-3,34 (2H, m), 2,77 (1H, ddd, J = 13,9, 7,7, 6,2 Hz), 2,45 (1H, ddd, J = 13,9, 6,2, 2,9 Hz). LCMS (ESI) m/z 479 $[M+H]^+$.

Ví dụ 126

4-[4-Amino-7-[(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-2-(o-tolyl)thiazol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 2, ngoại trừ là tert-butyl-N-[[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamoyl]carbamat được sử dụng thay thế cho tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoyl carbamat.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,37 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,49-7,35 (3H, m), 6,68 (1H, dd, J = 7,7, 6,2 Hz), 4,61-4,58 (1H, m), 4,16 (1H, dt, J = 5,9, 3,3 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 13,6, 4,0 Hz), 3,39 (1H, dd, J = 13,6, 4,8 Hz), 2,72-2,65 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,47 (1H, ddd, J = 13,6, 6,2, 3,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 502 $[M+H]^+$.

Ví dụ 127

4-Amino-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 3 của ví dụ 124, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,37 (1H, ddd, J = 8,8, 8,4, 7,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,57 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 8,4, 5,5 Hz), 5,37 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,37 (1H, brs), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99-3,93 (1H, m), 3,22-3,04 (2H, m), 2,67-2,61 (1H, m), 2,17 (1H, dd, J = 13,6, 5,5 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 491 $[M+H]^+$.

Ví dụ 128

4-Amino-5-[2-(2,6-diflophenyl)etynyl]-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp ((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol

(3aR,6aR)-6-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4(6aH)-on (1,0g, 2,36mmol) và xeri clorua heptahydrat (881mg, 2,36mmol) được tạo hỗn dịch trong metanol (5mL), và natri borohydrua (92%, 146mg, 3,54mmol) được thêm vào đó cùng với khuấy ở 0°C. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, nước (20mL) được thêm vào đó. Axit axetic sau đó được thêm vào đó cho đến khi độ pH của chất lỏng phản ứng trở thành khoảng 5. Sau khi chất lỏng phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa liên tục với dung dịch nước amoni clorua bão hoà và nước muối bão hoà, và được làm khô qua magie sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (960mg) ở dạng dầu không màu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,72-7,66 (4H, m), 7,45-7,37 (6H, m), 5,85 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 6,2, 5,9 Hz), 4,58-4,55 (1H, brm), 4,39 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,29 (1H, d, J = 14,7 Hz), 1,37 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,08 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 425 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

(3aS,4R,6aR)-6-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (960mg, 2,26mmol), 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (632mg, 2,26mmol), và triphenylphosphin (889mg, 3,39mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (7mL). Sau đó, diisopropyl azodicarboxylat (667µL, 3,39mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó cùng với khuấy ở 0°C. Sau khi chất lỏng phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, chất lỏng phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,33g) ở dạng chất vô định hình không màu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,69 (1H, s), 7,72-7,69 (4H, m), 7,49-7,39 (6H, m), 7,15 (1H, s), 5,88-5,86 (1H, brm), 5,84-5,82 (1H, brm), 5,21 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 14,7 Hz), 1,44 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,11 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 687 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp ((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (16,2g, 23,6mmol) được tạo hỗn dịch trong 1,4-dioxan (50mL) và nước amoniac (28%, 50mL), sau đó là gia nhiệt cùng với khuấy ở 100°C trong 24 giờ trong vật chứa cản áp. Sau khi dung môi được chưng cất, tetrahydrofuran (50mL) được thêm vào phần cặn, và tetrabutylamoni florua (dung dịch tetrahydrofuran 1M, 47mL) được thêm vào đó cùng với khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi dung dịch phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, lớp nước được tách, và được chiết với etyl axetat. Các lớp

hữu cơ được kết hợp và được rửa với nước muối bão hoà, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,4g) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,12 (1H, s), 7,18 (1H, s), 6,63 (2H, brs), 5,63-5,61 (1H, brm), 5,59-5,59 (1H, brm), 5,29 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 5,7, 5,5 Hz), 4,49 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,13 (2H, d, J = 5,9 Hz), 1,36 (3H, s), 1,25 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 429 $[M+H]^+$

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl(((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)(sulfamoyl)carbamat

((3aR, 6R,6aS)-6-(4-Amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (100mg, 0,233mmol), tert-butyl sulfamoylcarbamat (60mg, 0,30mmol), và triphenylphosphin (92mg, 0,35mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (1mL). Sau đó, diisopropyl azodicarboxylat (69µL, 0,35mmol) được thêm nhỏ giọt vào đó cùng với khuấy ở 0°C. Sau khi chất lỏng phản ứng được khuấy trong 3 giờ dưới điều kiện làm mát bằng đá, metanol (1mL) được thêm vào đó, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chất lỏng phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg) ở dạng chất vô định hình không màu.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,36-6,07 (4H, brm), 5,81 (1H, brs), 5,69 (1H, brs), 5,32 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,66-4,52 (3H, m), 1,55 (9H, s), 1,48 (3H, s), 1,34 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 607 $[M+H]^+$

Bước 5: Tổng hợp hợp chất ví dụ 128

tert-Butyl (((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)(sulfamoyl)carbamat (60mg, 0,099mmol), 2-etynyl-1,3-diflobenzen (27,3mg, 0,198mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (3,5mg, 0,005mmol), đồng iođua (1mg, 0,0053mmol), và diisopropyletylamin (0,034mL, 0,19mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (0,7mL). Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ, chất lỏng phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế thô bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom). Phần cặn thu được được hoà tan ở nhiệt độ trong phòng trong axetonitril (0,5mL) và axit clohydric đậm đặc (0,2mL), sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi chất lỏng phản ứng được cô, phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,7mg, 12%) ở dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,16 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,45-7,38 (1H, m), 7,11-7,05 (2H, m), 5,94 (1H, brs), 5,63 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,27 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 16,5 Hz). LCMS (ESI) m/z 477 $[M+H]^+$.

Ví dụ 129

4-Amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 5 của ví dụ 128, ngoại trừ là 1-etoxy-2-etynyl-3-flobenzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,30 (1H, ddd, J = 8,8, 8,4, 6,6 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,78 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,94 (1H, brs), 5,61 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 5,5, 4,8 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,94 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,91 (1H, d, J = 16,1 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz). LCMS (ESI) m/z 503 $[M+H]^+$.

Ví dụ 130

4-Amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 5 của ví dụ 128, ngoại trừ là 2-etynyl-1-flo-3-metansulfanyl-benzen được sử dụng thay thế cho 2-etynyl-1,3-diflobenzen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,41 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 6,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,64 (2H, s), 5,74 (1H, s), 5,56 (1H, brs), 5,10 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,48 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,11-4,06 (1H, m), 3,73-3,59 (2H, m), 2,55 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 505 $[M+H]^+$.

Ví dụ 131

[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-amino-5-(2-phenyletynyl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Bước 1: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-(phenyletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metanol

[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-Amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]metanol (1g, 2,3mmol), phenylaxetylen (354mg, 3,5mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (161mg, 0,23mmol), và đồng iođua (44mg, 0,23mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (10mL). Sau đó, thực hiện sự làm sạch khí nitơ, và sau khi diisopropyletylamin (0,78mL, 4,6mmol) được thêm vào đó, dung dịch phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua đệm xelit và được rửa với clorofom, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (800mg, 85%) ở dạng chất vô định hình màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, s), 7,51-7,49 (2H, m), 7,39-7,36 (3H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,85-5,72 (2H, brs), 5,72 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,24 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,12-5,09 (1H, m), 4,52-4,50 (1H, brs), 4,00-3,96 (1H, m), 3,83-3,76 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,37 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 407 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-(phenyletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl sulfamat

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Amino-5-(phenyletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (50mg, 0,12mmol) được hoà tan trong axetonitril (0,5mL). Sau đó, trietylamin (0,084mL, 0,59mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và sulfamoyl clorua (dung dịch axetonitril 0,5M, 0,27mL) được thêm vào đó trong bể đá. Sau khi hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 40 phút trong bể đá, dung môi được chưng cất. Sau đó, clorofom và dung dịch nước natri hydro cacbonat được thêm vào đó, và lớp nước này được chiết với hỗn hợp lỏng gồm clorofom/metanol = 5/1. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối bão hoà và được làm khô qua natri sulfat, sau đó là chưng cất dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (39mg, 67%) ở dạng chất vô định hình màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,29 (1H, s), 7,52-7,49 (2H, m), 7,37-7,36 (3H, m), 7,30 (1H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,72-5,68 (2H, brs), 5,35 (1H, dd, J = 6,3, 2,9 Hz), 5,13-5,11 (1H, m), 4,50-4,43 (3H, m), 1,62 (3H, s), 1,39 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 131

((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-Amino-5-(phenyletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl sulfamat (380mg, 0,79mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (4mL), và dung dịch đã trộn (9,5mL) chứa axit trifloroaxetic/nước = 4/1 được thêm vào đó, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Sau khi dung môi được chưng cất, metanol được thêm vào, và dung môi được chưng cất lại. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (323mg, 92%) ở dạng bột màu trắng.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,55-7,52 (2H, m), 7,39-7,37 (3H, m), 6,22 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,90-4,80 (1H, m), 4,47-4,26 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$.

Ví dụ 132

[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-Amino-5-[2-(2,6-diflophenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 131, ngoại trừ là 2-etynyl-1,3-diflobenzen được sử dụng thay thế cho phenylaxetylen.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,20 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,55-7,50 (1H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 6,45-6,37 (2H, brs), 6,13 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,47-4,43 (1H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 4,20-4,09 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 482 $[M+H]^+$.

Ví dụ 133

[(2R,3S,4R,5R)-5-[4-Amino-5-[2-(1-naphtyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 131, ngoại trừ là 1-etynylnaphtalen được sử dụng thay thế cho phenylaxetylen.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, s), 7,94-7,90 (2H, m), 7,86 (1H, s),

7,80 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,69-7,48 (3H, m), 6,29 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 4,52-4,26 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$.

Ví dụ 134

[(2R,3S,5R)-5-[4-Amino-5-(2-phenyletynyl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 131, ngoại trừ là (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol được sử dụng thay thế cho [(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]metanol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,14 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,54-7,52 (2H, m), 7,39-7,36 (3H, m), 6,65 (1H, dd, J = 7,8, 6,1 Hz), 4,57-4,55 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 11,0, 3,9 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 11,0, 3,9 Hz), 4,18 (1H, dt, J = 3,2, 3,9 Hz), 2,60 (1H, ddd, J = 13,7, 7,8, 6,1 Hz), 2,39 (1H, ddd, J = 13,7, 6,1, 3,2 Hz). LCMS (ESI) m/z 430 $[M+H]^+$.

Ví dụ 135

[(2R,3S,5R)-5-[4-Amino-5-(1-benzylpyrazol-4-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Bước 1: Tổng hợp (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol

(2R,3S,5R)-5-(4-Amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol (100mg, 0,265mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (15,3mg, 0,013mmol), và 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (98mg, 0,34mmol) được tạo hỗn dịch trong dung dịch nước natri cacbonat 2M (0,66mL) và 1,2-dimetoxyetan (2mL), sau đó là khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa với nước, sau đó là cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được sản phẩm đích (66mg, 61%) ở dạng dầu màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, brs), 7,59 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,38-7,32 (3H, m), 7,27-7,23 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,24 (1H, dd, J = 8,8, 5,5 Hz), 5,42-5,38 (2H, m), 5,32 (2H, s), 4,71 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,15 (1H, s), 3,91 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,75 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,05-2,98 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz). LRMS (ESI) m/z 407 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 135

(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol (53mg, 0,13mmol) được hoà tan trong axetonitril (1mL). Sau đó, 1-aza-4-azoniabixyclo[2.2.2]octan-4-ylsulfonyl(tert-butoxycarbonyl)azanido: 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan monohydroclorua (Tham khảo: Organic Letters, 2012, 10, 2626-2629) (114mg, 0,26mmol) được thêm vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 40°C qua đêm, axit trifloroaxetic (0,3mL) được thêm vào chất lỏng phản

ứng, sau đó là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,7mg, 7%) ở dạng chất rắn màu trắng đục.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,37-7,28 (5H, m), 6,71 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,39 (2H, s), 4,57-4,52 (1H, brm), 4,29-4,28 (2H, brm), 4,18-4,15 (1H, brm), 2,62-2,55 (1H, m), 2,39-2,35 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$.

Ví dụ 136

[(1R,2R,3S,4R)-4-[4-Amino-5-(1-benzylpyrazol-4-yl)pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2,3-dihydroxy-xyclopentyl]metyl sulfamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 135, ngoại trừ là ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol được sử dụng thay thế cho (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,10 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,37-7,21 (6H, m), 5,39 (2H, s), 5,07-4,98 (1H, m), 4,32 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 4,25 (2H, d, J = 4,9 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 5,7, 3,5 Hz), 2,48-2,34 (2H, m), 1,82-1,76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 500 $[M+H]^+$.

Ví dụ 137

[(2R,3S,5R)-5-[4-Amino-5-[1-[(3,4-dimetylphenyl)metyl]pyrazol-4-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Bước 1: Tổng hợp 1-(3,4-dimetylbenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,0g, 5,2mmol), xesi cacbonat (2,18g, 6,7mmol), và 3,4-dimetylbenzylclorua (0,98mL, 6,7mmol) được tạo hỗn dịch trong axetonitril (10mL). Sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, chất rắn được lọc qua celite, và dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: etyl axetat/hexan), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,29g, 80%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,80 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,14-6,97 (3H, m), 5,21 (2H, s), 2,25 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,29 (12H, s). LRMS (ESI) m/z 313 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 137

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 135, ngoại trừ là 1-(3,4-dimetylbenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol được sử dụng thay thế cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,12 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 7,9, 6,2 Hz), 5,29 (2H, s), 4,57-4,52 (1H, m), 4,28 (2H, m), 4,16 (1H, m), 3,60 (1H, dd, J = 14,1, 7,1 Hz), 2,62-2,55 (1H, m), 2,40-2,34 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,23 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 514 $[M+H]^+$.

Ví dụ 138

[(1R,2S,4R)-4-[4-Amino-5-[1-[(3,4-dimetylphenyl)metyl]pyrazol-4-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxy-xyclopentyl]metyl sulfamat

Bước 1: Tổng hợp (1S,2R,4R)-4-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)xyclopentanol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2, bước 5, và bước 7 của ví dụ 93, ngoại trừ là (1S,2R,4R)-4-amino-2-(hydroxymetyl)xyclopentanol được sử dụng thay thế cho ((3aR,4R,6R,6aS)-6-amino-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,06 (1H, s), 7,54 (1H, s), 6,64 (2H, brs), 5,23-5,14 (1H, m), 4,73 (1H, brs), 4,61 (1H, brs), 4,01 (1H, m), 3,48-3,44 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 2,23-2,16 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,96-1,85 (2H, m), 1,58-1,50 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 375 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 138

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 135, ngoại trừ là (1S,2R,4R)-4-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)xyclopentanol và 1-(3,4-dimetylbenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol được sử dụng thay thế cho (2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-ol và 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,10 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,39-5,31 (1H, m), 5,29 (2H, s), 4,30-4,20 (3H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 2,38-2,15 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 512 $[M+H]^+$.

Ví dụ 139

[(2R,3S,5R)-5-[4-Amino-5-[2-(o-tolyl)thiazol-4-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 135, ngoại trừ là 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(o-tolyl)thiazol được sử dụng thay thế cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,07 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 6,75 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,62-4,59 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 11,0, 3,2 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 11,0, 3,2 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 6,1, 3,2 Hz), 2,59-2,56 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,46-2,41 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 503 $[M+H]^+$.

Ví dụ 140

4-Amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfonyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((2-(etylthio)-6-flophenyl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-

d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoylcarbamat

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoylcarbamat (39mg, 0,064mmol), etyl(2-etynyl-3-flophenyl)sulfan (23mg, 0,13mmol), bis(triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (4,5mg, 0,0064mmol), đồng iođua (1,2mg, 0,0064mmol), và diisopropyletylamin (0,022mL, 0,13mmol) được tạo hỗn dịch trong tetrahydrofuran (1mL). Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 50°C trong 3 giờ, dung môi được chưng cất, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (28mg, 66%) ở dạng bột màu vàng.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,52 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,24-7,20 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,74-6,59 (2H, brm), 5,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 6,2, 4,8 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 6,2, 2,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,72-3,66 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,02 (3H, q, J = 7,3 Hz), 1,61 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, s).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất ví dụ 140

tert-Butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-((2-(etylthio)-6-flophenyl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoylcarbamat (55mg, 0,0829mmol) được tạo hỗn dịch cùng với khuấy dưới điều kiện làm mát bằng đá trong 1,4-dioxan (0,5mL) và nước (0,5mL) trong khi oxon (102mg, 0,166mmol) được thêm vào đó. Sau khi chất lỏng phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được phân chia giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Sau khi dung môi được chưng cất, axetonitril (0,5mL), nước (0,1mL), và axit trifloroaxetic (0,5mL) được thêm liên tục vào phần cặn, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất lỏng phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel kiềm (dung môi triển khai: metanol/clorofom), nhờ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (20mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,16 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,1, 5,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 6,58 (2H, s), 5,92 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, brs), 4,62-4,58 (1H, m), 4,09-4,07 (1H, brm), 4,05-4,02 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,22-3,17 (1H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 555 $[M+H]^+$.

Ví dụ 141

4-Amino-5-[2-(4-benzyloxy-2-metylsulfonyl-phenyl)etynyl]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bước 1: (5-(Benzyloxy)-2-iodophenyl)(metyl)sulfan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 1 của ví dụ 76, ngoại trừ là 4-iodo-3-(metylsulfanyl)phenol được sử dụng thay thế cho 2-bromopyrimidin-5-ol.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43-7,34 (5H, m), 6,74 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 5,06 (2H, s), 3,63 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 356 $[M+H]^+$

Bước 2: Tổng hợp (5-(benzyloxy)-2-etynylphenyl)(metyl)sulfan

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong bước 2 và bước 3 của ví dụ 76, ngoại trừ là (5-(benzyloxy)-2-iodophenyl)(metyl)sulfan được sử dụng thay thế cho 5-(benzyloxy)-2-bromopyrimidin.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,34 (6H, m), 6,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 5,08 (2H, s), 3,39 (1H, s), 2,45 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 255 $[M+H]^+$

Bước 3: Tổng hợp hợp chất ví dụ 141

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 140, ngoại trừ là (5-(benzyloxy)-2-etynylphenyl)(metyl)sulfan được sử dụng thay thế cho etyl(2-etynyl-3-flophenyl)sulfan.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,42-7,32 (4H, m), 5,23 (2H, s), 5,05-4,95 (1H, m), 4,43-4,39 (1H, m), 4,03-4,00 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,27-3,12 (2H, m), 2,50-2,42 (1H, m), 2,32-2,28 (1H, m), 1,87-1,79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 627 [M+H].

Ví dụ 142

4-Amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-etylsulfonyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 140, ngoại trừ là tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoylcarbamat được sử dụng thay thế cho tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoylcarbamat.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,13 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 6,63 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,50 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,27-4,22 (1H, m), 4,08 (1H, q, J = 5,3 Hz), 3,79-3,76 (1H, m), 3,49 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,10-3,03 (1H, m), 2,94-2,87 (1H, m), 2,24-2,17 (1H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz). LCMS (ESI) m/z 553 $[M+H]^+$.

Ví dụ 143

4-Amino-5-[2-(2-etylsulfonyl-6-flo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin

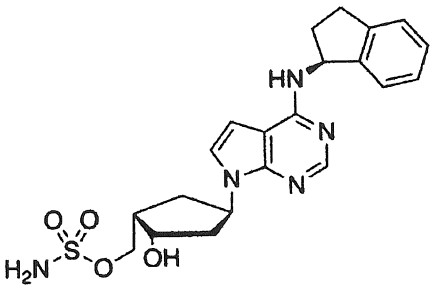
Thu được hợp chất nêu ở đề mục như trong ví dụ 140, ngoại trừ là tert-butyl N-[[(2R,3S,5R)-5-(4-amino-5-iodo-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]metyl sulfamoyl]carbamat được sử dụng thay thế cho tert-butyl N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metyl)sulfamoylcarbamat.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,18 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,87-7,83 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m),

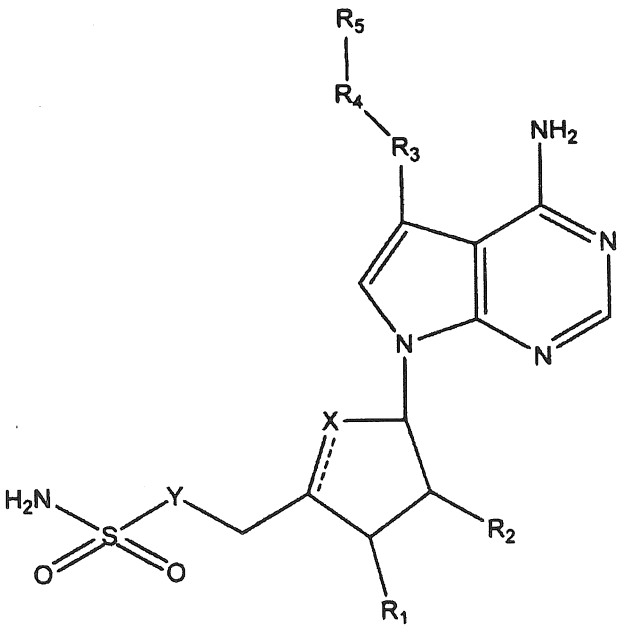
7,73-7,68 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,56 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 4,37 (1H, brs), 3,97 (1H, dt, J = 2,0, 4,6 Hz), 3,50 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,20-3,14 (1H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 2,71-2,62 (1H, m), 2,21-2,16 (1H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz). LCMS (ESI) m/z 539 $[M+H]^+$.

Ví dụ so sánh

Thu được N-[(1S)-1-indanyl]-7-[(1R)-3α-hydroxy-4α-(sulfamoyloxymetyl)xyclopentyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (MLN4924) bằng cách thực hiện việc tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1.

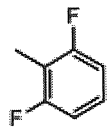
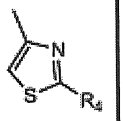
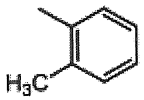
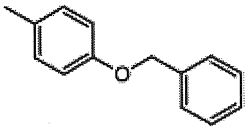
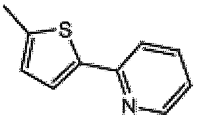
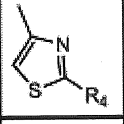
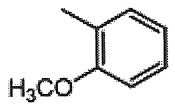
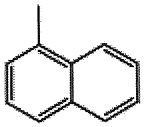
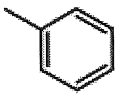
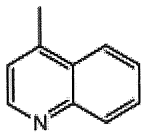
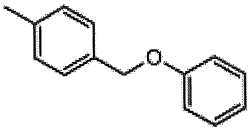
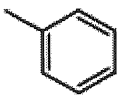


Các bảng sau đây thể hiện các công thức cấu tạo của các hợp chất ví dụ theo sáng chế.

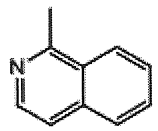
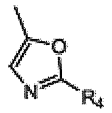
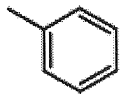
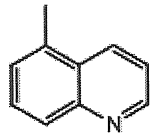
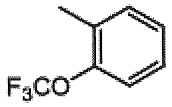
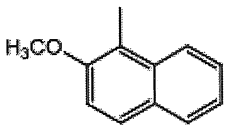
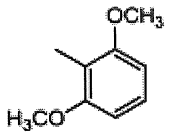
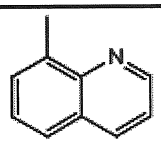
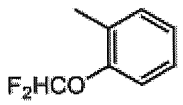
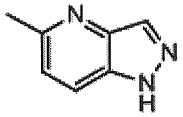
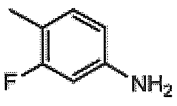


(A)

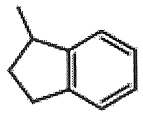
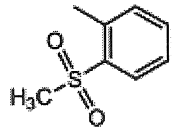
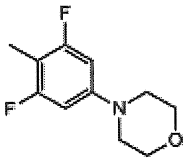
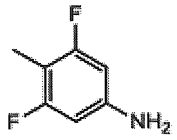
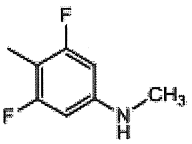
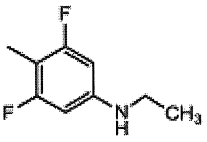
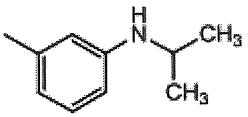
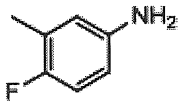
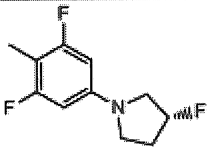
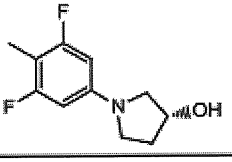
Bảng 1

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 1	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 2	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 3	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 4	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 5	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 6	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 7	đơn	O	NH	OH	OH		$-CH_2-$	
Ví dụ 8	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 9	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 10	đơn	O	NH	OH	OH			

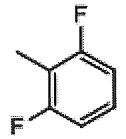
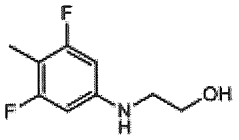
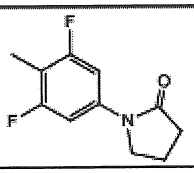
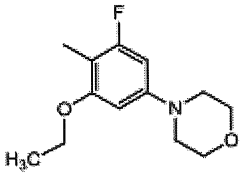
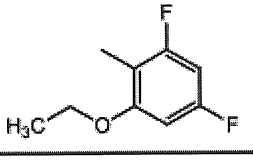
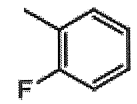
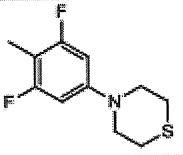
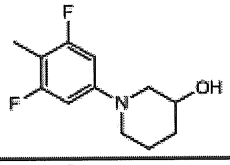
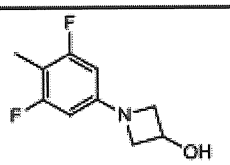
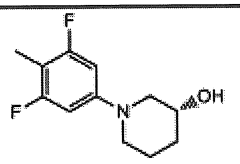
Bảng 2

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 11	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 12	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 13	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 14	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 15	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 16	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 17	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 18	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 19	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 20	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	

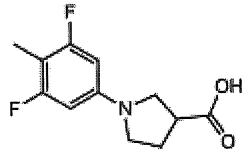
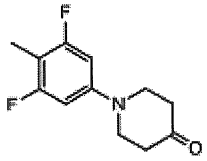
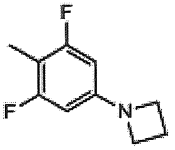
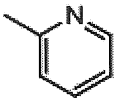
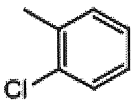
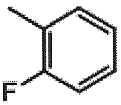
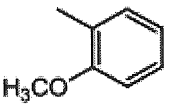
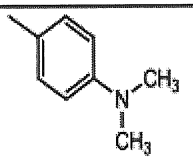
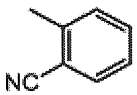
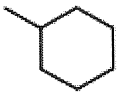
Bảng 3

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 21	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 22	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 23	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 24	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 25	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 26	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 27	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 28	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 29	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 30	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	

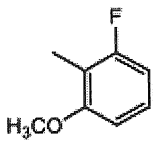
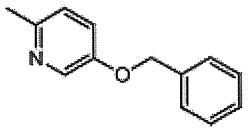
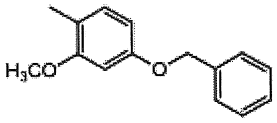
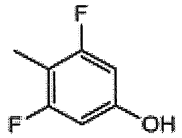
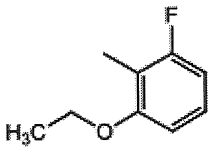
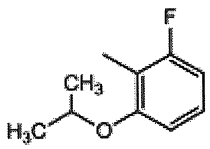
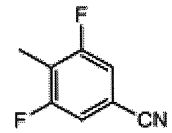
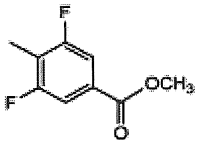
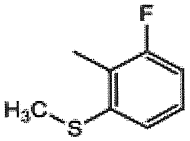
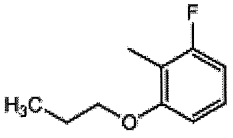
Bảng 4

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 31	đơn	O	NH	OH	OH	≡	-CH_2-	
Ví dụ 32	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 33	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 34	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 35	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 36	đơn	O	NH	OH	OH	≡	-CH_2-	
Ví dụ 37	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 38	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 39	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 40	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	

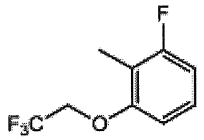
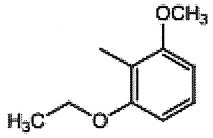
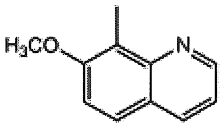
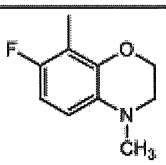
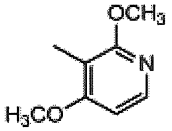
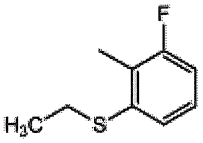
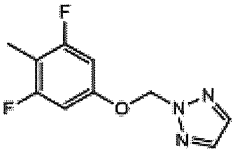
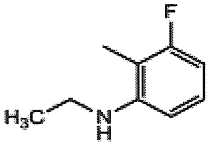
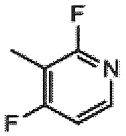
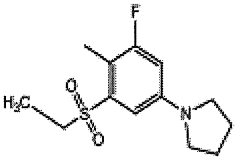
Bảng 5

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 41	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 42	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 43	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 44	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 45	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 46	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 47	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 48	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 49	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 50	đơn	O	NH	OH	OH		$-CH_2-$	

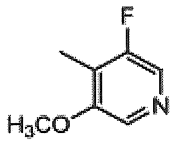
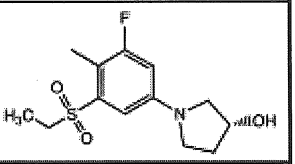
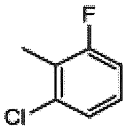
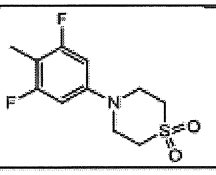
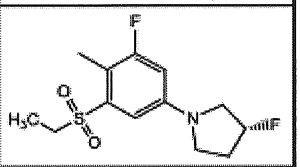
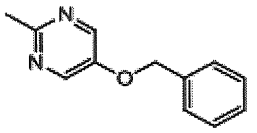
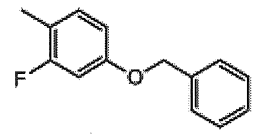
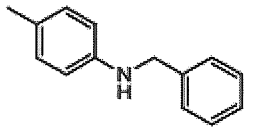
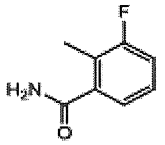
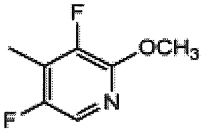
Bảng 6

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 51	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 52	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 53	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 54	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 55	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 56	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 57	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 58	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 59	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 60	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	

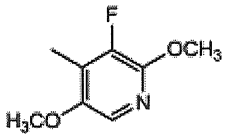
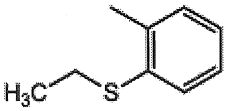
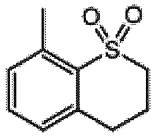
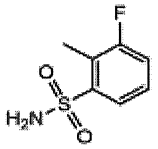
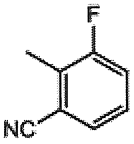
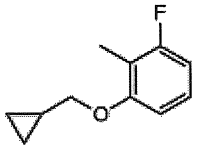
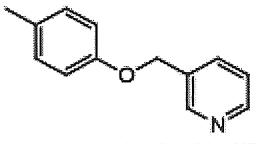
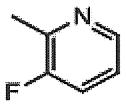
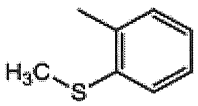
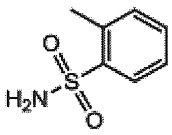
Bảng 7

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 61	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 62	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 63	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 64	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 65	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 66	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 67	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 68	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 69	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 70	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	

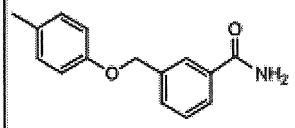
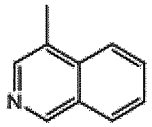
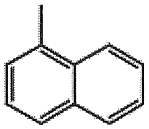
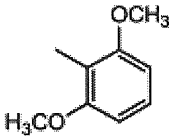
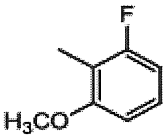
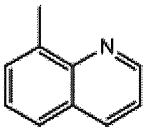
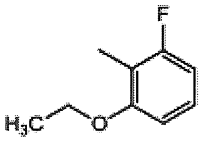
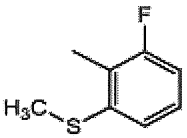
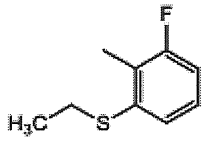
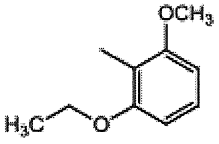
Bảng 8

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 71	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 72	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 73	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 74	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 75	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 76	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 77	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 78	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 79	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 80	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	

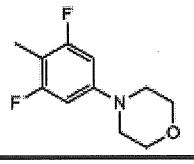
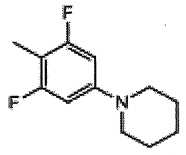
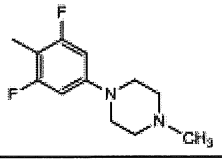
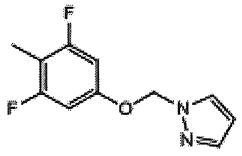
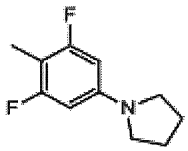
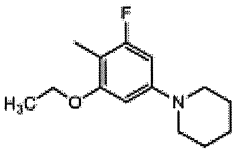
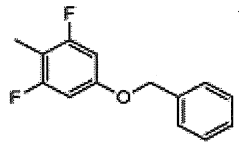
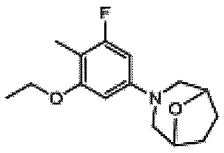
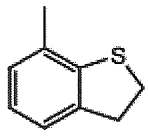
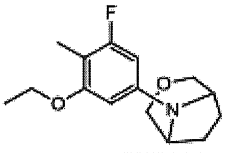
Bảng 9

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 81	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 82	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 83	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 84	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 85	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 86	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 87	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 88	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 89	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 90	đơn	O	NH	OH	OH	≡	liên kết	

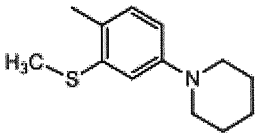
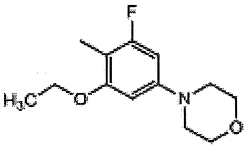
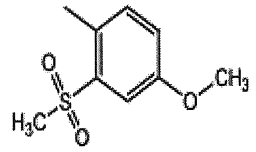
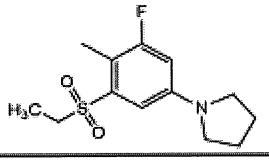
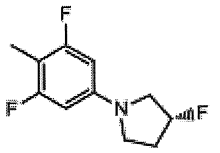
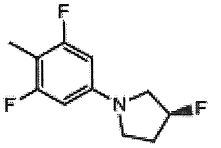
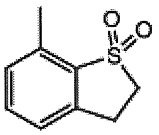
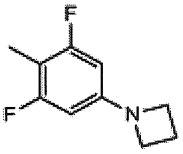
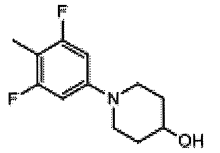
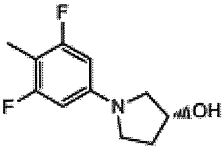
Bảng 10

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 91	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 92	đơn	O	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 93	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 94	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 95	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 96	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 97	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 98	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 99	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	
Ví dụ 100	đơn	C	NH	OH	OH	—≡—	liên kết	

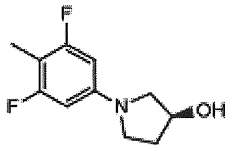
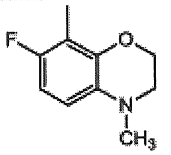
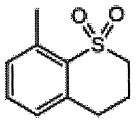
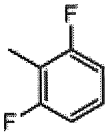
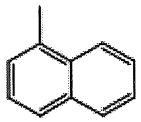
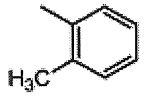
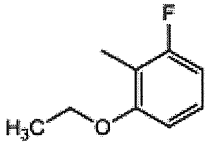
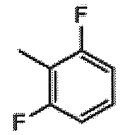
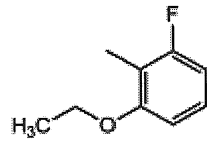
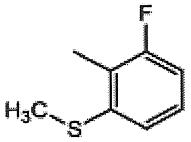
Bảng 11

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 101	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 102	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 103	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 104	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 105	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 106	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 107	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 108	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 109	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 110	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	

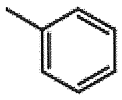
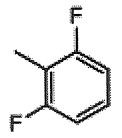
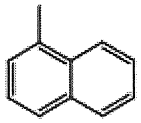
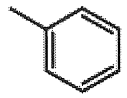
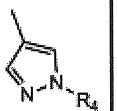
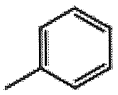
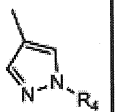
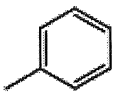
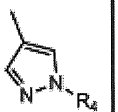
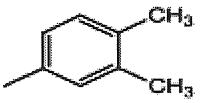
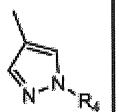
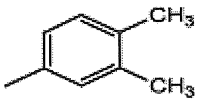
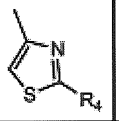
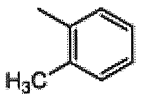
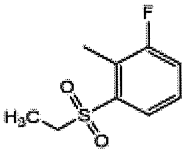
Bảng 12

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 111	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 112	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 113	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 114	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 115	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 116	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 117	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 118	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 119	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 120	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	

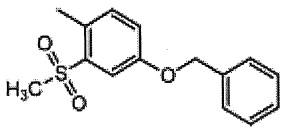
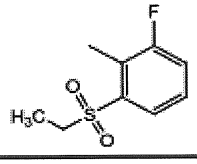
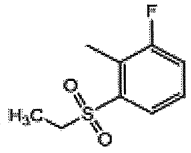
Bảng 13

	======	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 121	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 122	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 123	đơn	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 124	đơn	O	NH	OH	H		liên kết	
Ví dụ 125	đơn	O	NH	OH	H		liên kết	
Ví dụ 126	đơn	O	NH	OH	H		liên kết	
Ví dụ 127	đơn	O	NH	OH	H		liên kết	
Ví dụ 128	đôi	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 129	đôi	C	NH	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 130	đôi	C	NH	OH	OH		liên kết	

Bảng 14

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 131	đơn	O	O	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 132	đơn	O	O	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 133	đơn	O	O	OH	OH		liên kết	
Ví dụ 134	đơn	O	O	OH	H		liên kết	
Ví dụ 135	đơn	O	O	OH	H		-CH_2-	
Ví dụ 136	đơn	C	O	OH	OH		-CH_2-	
Ví dụ 137	đơn	O	O	OH	H		-CH_2-	
Ví dụ 138	đơn	C	O	OH	H		-CH_2-	
Ví dụ 139	đơn	O	O	OH	H		liên kết	
Ví dụ 140	đơn	O	NH	OH	OH		liên kết	

Bảng 15

	------	X	Y	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Ví dụ 141	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 142	đơn	C	NH	OH	OH	≡	liên kết	
Ví dụ 143	đơn	O	NH	OH	H	≡	liên kết	

Ví dụ thí nghiệm 1: hoạt tính ức chế sự liên hợp Nedd8

Dung dịch NAE được tinh chế (thể dị nhị tụ của APPBP1 và UBA3) được điều chế theo cách sau đây. Vùng gen APPBP1 người (số trình tự tham khảo NCBI: NM_003905) tương ứng các axit amin từ 1 đến 534 của protein APPBP1 người (số trình tự tham khảo NCBI: NP_003896, chiều dài đầy đủ: 534 axit amin) được lồng trong pBacPAK9 (do Clontech sản xuất) để cấu tạo plasmit pBacPAK9-APPBP1 để biểu hiện protein APPBP1 chiều dài đầy đủ có nhãn His và trình tự nhận biết TEV proteaza ở đầu N. Tiếp theo, vùng gen UBA3 người (số trình tự tham khảo NCBI: NM_003968) tương ứng các axit amin từ 1 đến 463 của protein UBA3 người (số trình tự tham khảo NCBI: NP_003959, chiều dài đầy đủ: 463 axit amin) được lồng trong pBacPAK9 để cấu tạo plasmit pBacPAK9-UBA3 để biểu hiện protein UBA3 chiều dài đầy đủ. pBacPAK9-APPBP1 hoặc pBacPAK9-UBA3, và BacPAK6 DNA được đồng chuyển nạp vào các tế bào côn trùng (Sf9, do Clontech sản xuất) để bào chế baculovirus tái tổ hợp chứa gen APPBP1 hoặc UBA3. Gen baculovirus tái tổ hợp APPBP1 được trộn với gen baculovirus tái tổ hợp UBA3, và hỗn hợp tạo thành được sử dụng để gây nhiễm các tế bào Sf9. Các tế bào bị gây nhiễm baculovirus Sf9 được ủ ở 28°C cùng với lắc trong 72 giờ trong Grace's Insect Medium (do Gibco sản xuất), và các tế bào được thu thập được tạo hỗn dịch trong chất đệm phân giải (50mM Tris-HCl, 200mM NaCl, và 10% glyxerol (pH 7,4)), sau đó là phương pháp nghiền bằng sóng âm. Dung dịch tế bào được nghiền bằng sóng âm được quay ly tâm (40.000 x g, trong 30 phút) để thu được dịch nổi trên bề mặt làm dịch chiết thô. Dịch chiết thô được cất phân đoạn trên cột HisTrap HP (do GE Healthcare sản xuất) và cột TALON Superflow (do Clontech sản xuất), sau đó là bổ sung TEV proteaza. Sau đó, phản ứng cắt nhãn

His được thực hiện ở 4°C qua đêm. Dung dịch tạo thành được cho tham gia phép sắc ký cột TALON Superflow, và phân đoạn không được hấp phụ được gom lại. Phân đoạn này được dùng cho cột loại HiLoad 16/60 Superdex 75 prep được làm cân bằng với 50mM Tris-HCl, 200mM NaCl, và 10% glyxerol (pH 7,4), và được cất phân đoạn. Phân đoạn chứa phức APPBP1/UBA3 được cô để thu được dung dịch NAE tinh chế. Quy trình tinh chế nêu trên được thực hiện hoàn toàn ở 4°C. Dung dịch NAE tinh chế được bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng.

Dung dịch GST-UBC12 tinh chế được điều chế theo cách thức sau đây. Vùng gen UBC12 người (số trình tự tham khảo NCBI: NM_003969) tương ứng với axit amin từ 1 đến 183 của protein UBC12 người (số trình tự tham khảo NCBI: NP_003960, chiều dài đầy đủ: 183 axit amin) được lồng trong pGEX-4T-2 (do GE Healthcare sản xuất) để cấu tạo plasmit pGEX-UBC12 để biểu hiện protein UBC12 chiều dài đầy đủ có nhãn GST ở đầu N. pGEX-UBC12 được đưa vào Escherichia coli (BL21 (DE3), do Stratagene sản xuất), sau đó là nuôi cấy ở 37°C trong 2 giờ với sự có mặt của 1mM isopropyl-beta-D-thiogalactopyranosit (do Sigma-Aldrich sản xuất). Escherichia coli được thu thập được tạo hỗn dịch trong PBS, sau đó được nghiền bằng sóng siêu âm. Dung dịch tế bào được nghiền bằng sóng siêu âm được quay ly tâm (40.000 x g, trong 5 phút) để thu được dịch nổi trên bề mặt làm dịch chiết thô. Chất mang Glutathione Sepharose 4B (do GE Healthcare sản xuất) được thêm vào dịch chiết thô, và được tách rửa với 50mM Tris-HCl (pH 7,9), 150mM NaCl, và dung dịch glutathion được khử 10mM, sau đó là thẩm tách với 50mM HEPES (pH 7,5) và dung dịch BSA 0,05% để thu được dung dịch GST-UBC12 tinh chế. Dung dịch GST-UBC12 tinh chế được chia và bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng.

Hoạt tính ức chế sự liên hợp Nedd8 được đo sử dụng hệ thử nghiệm AlphaScreen. Mỗi dung dịch NAE và dung dịch GST-UBC12 tinh chế được pha loãng với chất đệm thử nghiệm (50mM HEPES (pH 7,5), 5mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 0,05% BSA) và được thêm vào đĩa 384 lỗ (#3673, do Corning sản xuất) chứa hợp chất thử nghiệm. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dung dịch thu được bằng cách pha loãng ATP và Biotin-Nedd8 (do Boston Biochem sản xuất) với chất đệm thử nghiệm được thêm vào đó, sau đó phản ứng trong 90 phút.

Hỗn hợp phát hiện (50mM HEPES (pH 7,5), 0,05% BSA, 0,04mg/mL các hạt kháng GST Acceptor, 0,04mg/mL các hạt Streptavidin Donor) (#6760603M, do Perkin Elmer sản xuất) được thêm vào mỗi lỗ với lượng như của dung dịch phản ứng. Sau đó, sau khi phản ứng

trong môi trường tối ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cường độ huỳnh quang được đo sử dụng bộ đọc đĩa đa nhãn EnVision (do Perkin Elmer sản xuất). Tỷ lệ ức chế quy trình liên hợp Nedd8 (%) đạt được bởi hợp chất theo sáng chế được xác định bằng công thức (công thức A) dưới đây sử dụng tín hiệu huỳnh quang của nhóm không dùng hợp chất thử nghiệm làm đối chứng dương, và tín hiệu huỳnh quang của nhóm không dùng hợp chất thử nghiệm và ATP làm đối chứng âm. Nồng độ mà ở đó sự liên hợp Nedd8 được làm giảm cùng với bổ sung mỗi hợp chất đến 50% của đối chứng được tính (IC_{50} (μM)) và được sử dụng làm chỉ số tương đối của hoạt tính ức chế sự liên hợp Nedd8.

Tỷ lệ ức chế (%) = 100 - (T-B)/(C-B) x 100 (công thức A)

T: Tín hiệu ở lỗ mà hợp chất thử nghiệm được thêm vào

C: Tín hiệu ở lỗ mà hợp chất thử nghiệm không được thêm vào

B: Tín hiệu ở lỗ mà hợp chất thử nghiệm và ATP không được thêm vào

Bảng 16 dưới đây thể hiện các kết quả.

Bảng 16

	IC50 (μM)		IC50 (μM)		IC50 (μM)		IC50 (μM)
Ví dụ 1	≤0,0030	Ví dụ 42	0,0043	Ví dụ 75	≤0,0030	Ví dụ 114	≤0,0030
Ví dụ 2	0,0071	Ví dụ 43	0,0076	Ví dụ 76	0,0051	Ví dụ 115	0,004
Ví dụ 8	0,029	Ví dụ 44	0,029	Ví dụ 79	0,0032	Ví dụ 116	0,0051
Ví dụ 10	0,024	Ví dụ 46	0,013	Ví dụ 80	0,014	Ví dụ 117	0,0043
Ví dụ 11	0,0078	Ví dụ 47	0,0093	Ví dụ 81	0,0056	Ví dụ 118	0,0068
Ví dụ 16	0,0096	Ví dụ 49	0,018	Ví dụ 82	0,01	Ví dụ 119	0,0042
Ví dụ 17	0,0054	Ví dụ 51	0,0035	Ví dụ 83	0,019	Ví dụ 120	0,0043
Ví dụ 18	0,027	Ví dụ 52	0,008	Ví dụ 84	0,0097	Ví dụ 121	0,0062
Ví dụ 19	0,028	Ví dụ 54	0,0045	Ví dụ 86	0,0054	Ví dụ 122	0,02
Ví dụ 20	0,0091	Ví dụ 55	≤0,0030	Ví dụ 88	0,018	Ví dụ 123	0,0091
Ví dụ 21	0,015	Ví dụ 56	0,0053	Ví dụ 89	0,011	Ví dụ 127	0,019
Ví dụ 22	≤0,0030	Ví dụ 57	0,0058	Ví dụ 90	0,0056	Ví dụ 128	0,0033
Ví dụ 23	≤0,0030	Ví dụ 58	≤0,0030	Ví dụ 91	0,018	Ví dụ 129	≤0,0030
Ví dụ 24	≤0,0030	Ví dụ 59	0,0085	Ví dụ 94	0,021	Ví dụ 130	0,004
Ví dụ 25	0,0048	Ví dụ 60	0,0085	Ví dụ 95	0,013	Ví dụ 131	≤0,0030
Ví dụ 26	0,012	Ví dụ 61	0,0038	Ví dụ 96	0,0092	Ví dụ 132	≤0,0030
Ví dụ 29	0,0071	Ví dụ 62	0,016	Ví dụ 97	0,0088	Ví dụ 133	0,025
Ví dụ 30	0,027	Ví dụ 63	0,011	Ví dụ 98	0,0083	Ví dụ 134	0,018
Ví dụ 33	≤0,0030	Ví dụ 64	0,0094	Ví dụ 99	0,019	Ví dụ 136	0,012
Ví dụ 34	0,024	Ví dụ 66	0,0071	Ví dụ 101	0,0076	Ví dụ 137	0,019
Ví dụ 35	0,0041	Ví dụ 67	0,0085	Ví dụ 103	0,013	Ví dụ 138	0,0065
Ví dụ 37	0,011	Ví dụ 69	0,015	Ví dụ 104	0,0089	Ví dụ 139	0,017
Ví dụ 38	0,0035	Ví dụ 70	0,013	Ví dụ 106	0,028	Ví dụ 142	0,009
Ví dụ 39	≤0,0030	Ví dụ 71	0,014	Ví dụ 110	0,013	Ví dụ 143	0,024
Ví dụ 40	≤0,0030	Ví dụ 72	0,0044	Ví dụ 112	0,015	Ví dụ so sánh	0,033
Ví dụ 41	≤0,0030	Ví dụ 74	≤0,0030	Ví dụ 113	≤0,0030		

Các kết quả thể hiện các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế sự liên hợp Nedd8 rất vượt trội, so với ví dụ so sánh.

Ví dụ thí nghiệm 2: ức chế sự tăng sinh tế bào 1

Khả năng của các hợp chất thử nghiệm để ức chế sự tăng sinh tế bào được xác định bằng cách định lượng ATP từ các tế bào sống sử dụng CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (#G7573, do Promega, Inc. sản xuất). Các dòng tế bào bệnh bạch cầu tăng

lymphô bào T cấp tính ở người CCRF-CEM (do Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (hiện tại là Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.) phân phối) được gieo vào đĩa 96 lỗ (#165305, do Thermo Scientific Nunc sản xuất) ở nồng độ 1.000 tế bào/100µL môi trường mỗi lỗ. Các tế bào được nuôi cấy trong máy ủ CO_2 5% ở 37°C qua đêm, và hợp chất thử nghiệm được thêm vào đó, sau đó là nuôi cấy thêm 72 giờ. Chất phản ứng CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay với lượng bằng với môi trường được thêm vào mỗi lỗ, được khuấy trong 5 phút trong máy lắc dưới các điều kiện bóng râm, và sau đó được để nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Cường độ huỳnh quang được đo sử dụng máy đọc vi đĩa (EnSpire™ Multimode Plate Reader, do PerkinElmer Japan Co., Ltd. sản xuất), và được sử dụng làm chỉ số của số lượng các tế bào sống trong mỗi lỗ. Tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào (%) đạt được bằng hợp chất theo sáng chế được xác định bằng công thức sau đây (công thức B) bằng cách sử dụng cường độ huỳnh quang của nhóm không được điều trị bằng thuốc (nhóm đối chứng) làm đối chứng. Nồng độ mà ở đó số lượng các tế bào được làm giảm cùng với bổ sung mỗi hợp chất đến 50% của đối chứng được tính (IC_{50} (µM)).

Tỷ lệ ức chế (%) = (C-T)/C x 100 (công thức B)

T: Cường độ huỳnh quang ở lỗ mà hợp chất thử nghiệm được thêm vào

C: Cường độ huỳnh quang ở lỗ mà hợp chất thử nghiệm không được thêm vào

Bảng 17 dưới đây thể hiện các kết quả.

Bảng 17

	CCRF-CEM IC50 (μM)		CCRF-CEM IC50 (μM)
Ví dụ 1	0,0062	Ví dụ 66	0,0043
Ví dụ 24	0,0027	Ví dụ 70	0,015
Ví dụ 25	0,0017	Ví dụ 71	0,045
Ví dụ 29	0,004	Ví dụ 72	0,088
Ví dụ 31	0,6	Ví dụ 73	0,071
Ví dụ 32	2,5	Ví dụ 74	0,16
Ví dụ 33	0,037	Ví dụ 83	0,056
Ví dụ 34	0,0061	Ví dụ 84	0,23
Ví dụ 35	0,002	Ví dụ 85	0,038
Ví dụ 36	0,25	Ví dụ 86	0,0055
Ví dụ 37	0,006	Ví dụ 97	0,0031
Ví dụ 38	0,014	Ví dụ 98	0,0073
Ví dụ 39	0,0078	Ví dụ 120	0,035
Ví dụ 40	0,019	Ví dụ 122	0,0088
Ví dụ 43	0,0027	Ví dụ 123	0,097
Ví dụ 55	0,0022	Ví dụ 129	0,0021
Ví dụ 60	0,0051	Ví dụ 130	0,0032
Ví dụ 61	0,003	Ví dụ 132	0,0018
Ví dụ 64	0,0058	Ví dụ so sánh	0,089

Các kết quả này chỉ dẫn rằng các hợp chất theo sáng chế đã ức chế sự sinh trưởng các dòng tế bào CCRF-CEM bệnh bạch cầu ở người.

Ví dụ thí nghiệm 3: Sự ức chế hoạt tính enzym cacbonic anhydraza II

Sự ức chế hoạt tính enzym cacbonic anhydraza II được đo bằng cách đo hoạt tính esteraza mà trong đó cacbonic anhydraza II làm thoái biến 4-nitrophenyl axetat (4-NPA) (do Sigma-Aldrich sản xuất). Dung dịch cacbonic anhydraza II tinh chế (C6624, do Sigma-Aldrich sản xuất) được pha loãng với chất đệm thử nghiệm (50mM Tris-HCl (pH 7,5)) đến 100nM, và 50μL dung dịch tạo thành được thêm vào đĩa 96 lỗ (3695, do Costar sản xuất) chứa 40μL hợp chất thử nghiệm. Sau phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, 10μL dung dịch 4-NPA 50 mM được thêm vào mỗi lỗ, sau đó là ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch 4-NPA 50mM được điều chế bằng cách pha loãng 10 lần bằng dung dịch 4-NPA 500mM, mà được điều chế lúc sử dụng bằng cách hoà tan sản phẩm phản ứng trong DMSO, với chất đệm thử nghiệm. Sự hấp phụ ở 405nm được đo sử dụng máy đọc vi đĩa (SpectraMax 250, do Molecular Devices sản xuất). Mức độ hoạt tính của phản ứng thuỷ phân dùng enzyma của este được tính sử dụng công thức sau đây (công thức C) trừ sự hấp phụ trong lỗ mà cacbonic

anhydraza II không được thêm vào.

Tỷ lệ ức chế (%) = 100 - (T-B)/(C-B) x 100 (công thức C)

T: Sự hấp phụ trong lỗ mà hợp chất thử nghiệm được thêm vào

C: Sự hấp phụ trong lỗ mà hợp chất thử nghiệm không được thêm vào

B: Sự hấp phụ trong lỗ mà hợp chất thử nghiệm và cacbonic anhydraza II không được thêm vào

Bảng 18 dưới đây thể hiện các kết quả.

Bảng 18

	IC50 (μM)		IC50 (μM)
Ví dụ 1	>1,0	Ví dụ 60	>1,0
Ví dụ 2	>1,0	Ví dụ 61	0,79
Ví dụ 3	>1,0	Ví dụ 64	>1,0
Ví dụ 6	>1,0	Ví dụ 66	>1,0
Ví dụ 10	>1,0	Ví dụ 86	>1,0
Ví dụ 12	>1,0	Ví dụ 88	>1,0
Ví dụ 14	>1,0	Ví dụ 97	0,18
Ví dụ 24	0,4	Ví dụ 98	>1,0
Ví dụ 25	>1,0	Ví dụ 120	>1,0
Ví dụ 29	>1,0	Ví dụ 122	>1,0
Ví dụ 35	>1,0	Ví dụ 126	0,26
Ví dụ 36	>1,0	Ví dụ 127	0,34
Ví dụ 39	>1,0	Ví dụ 129	>1,0
Ví dụ 43	>1,0	Ví dụ 130	>1,0
Ví dụ 46	>1,0	Ví dụ 134	>1,0
Ví dụ 47	>1,0	Ví dụ 136	0,031
Ví dụ 49	>1,0	Ví dụ 138	0,12
Ví dụ 50	>1,0	Ví dụ 139	0,41
Ví dụ 52	>1,0	Ví dụ 143	>1,0
Ví dụ 55	>1,0	Ví dụ so sánh	0,012

Các kết quả này khẳng định là hợp chất ở ví dụ so sánh thể hiện hoạt tính ức chế đối với cacbonic anhydraza II, trong khi đó thì các hợp chất ở các ví dụ thể hiện hoạt tính ức chế giảm đáng kể.

Ví dụ thí nghiệm 4: Sự ức chế tăng sinh tế bào 2

Khả năng các hợp chất thử nghiệm ức chế sự tăng sinh tế bào được xác định như trong ví dụ thí nghiệm 2, ngoại trừ là các dòng tế bào, đĩa nuôi cấy, và số lượng các tế bào được gieo mỗi lỗ được thể hiện trong bảng 19. Đối với đĩa nuôi cấy, đĩa 384 lỗ (#3571, do Corning

sản xuất) được sử dụng.

Bảng 20 dưới đây thể hiện các kết quả.

Bảng 19

Tên tế bào	Nguồn gốc	Thu được từ	Đĩa	Số lượng gieo (mỗi 1 giếng) (tế bào/µL môi trường)
HCT116	Ung thư ruột kết	ATCC	384 lỗ	250 tế bào/20 µL
Capan-1	Ung thư tuyến tụy	ATCC	384 lỗ	500 tế bào /20 µL
A-427	Ung thư phổi	ATCC	384 lỗ	250 tế bào /20 µL
MDA-MB-453	Ung thư vú	ATCC	384 lỗ	500 tế bào /20 µL
LNCaP. FGC	Ung thư tuyến tiền liệt	Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. (hiện tại là DS Pharma Biomedical Co., Ltd.)	384 lỗ	500 tế bào /20 µL
SJCRH30	Xacom xương và mô mềm	ATCC	384 lỗ	250 tế bào /20 µL
U266B1	Đa u tủy xương	ATCC	384 lỗ	3000 tế bào /20 µL
A-431	Ung thư da	ATCC	384 lỗ	400 tế bào /20 µL
MV-4-11	Bệnh bạch cầu cấp tính	ATCC	384 lỗ	400 tế bào /20 µL
DB	U lympho tế bào B	ATCC	384 lỗ	1500 tế bào /20 µL

Bảng 20

	HCT116	Capan-1	A-427	MDA-MB-453	LNCaP,FGC
Ví dụ	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)
1	0,016	0,73	0,022	0,46	0,65
25	0,0064	0,38	0,0054	0,48	0,5
55	0,012	0,87	0,007	0,094	0,26
130	0,012	0,21	0,0064	0,032	0,46
29	0,014	0,56	0,049	0,64	0,28
122	0,018	0,89	0,022	0,076	0,51
64	0,014	1,2	0,091	0,14	0,68
Ví dụ so sánh	0,089	1,5	0,18	1,9	0,41

	SJCRH30	U266B1	A-431	MV-4-11	DB
Ví dụ	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)	IC50 (μM)
1	>10	0,11	0,73	0,021	0,26
25	5,1	0,22	0,12	0,011	0,12
55	0,55	0,031	0,48	0,0067	0,061
130	0,17	0,024	0,16	0,025	0,13
29	6,6	0,42	0,56	0,02	0,15
122	0,13	0,27	1,6	0,038	0,12
64	0,56	0,11	0,71	0,032	0,11
Ví dụ so sánh	>10	1,4	0,75	0,11	0,56

Theo các kết quả nêu trên, các hợp chất theo sáng chế ức chế sự phát triển dòng tế bào ung thư ruột kết người HCT116, dòng tế bào ung thư tuyến tụy người Capan-1, dòng tế bào ung thư phổi người A-427, dòng tế bào ung thư vú người MDA-MB-453, dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt người LNCAP.FGC, dòng tế bào xacôm xương và mô mềm người SJCRH30, dòng tế bào đa u tủy xương người U266B1, dòng tế bào ung thư da người A-431, dòng tế bào bệnh bạch cầu cấp tính người MV-4-11, và dòng tế bào u lympho tế bào B lớn lan tỏa DB.

Ví dụ thí nghiệm 5: tác dụng chống khối u trên các tế bào khối u được cấy vào chuột 1

Các dòng tế bào ung thư ruột kết người HCT-116 được rửa trong PBS và được tạo hỗn dịch ở nồng độ 4 x 10^7 tế bào/mL. 0,1mL hỗn dịch tế bào này được cấy dưới da ở ngực phải của chuột BALB/cAJcl-nu/nu 6 tuần tuổi (do CLEA Japan, Inc. sản xuất).

Độ dài và rộng của khối u được cấy và trọng lượng cơ thể được đo. Thể tích khối u (TV) được tính sử dụng công thức sau đây (công thức D).

TV (mm3) = (chiều dài x chiều rộng^2)/2, trong đó đơn vị của độ dài và rộng là mm (công thức D).

Nếu TV đạt từ 100 đến 300mm3, các động vật được chia thành mỗi nhóm theo quy trình lấy mẫu ngẫu nhiên theo tầng. Ngày được xem xét là ngày 1, TV vào ngày này là TV1 được xét, và trọng lượng cơ thể vào ngày này là BW1 được xét.

Lượng cần hợp chất thử nghiệm được tính để điều chế dung dịch sử dụng. Hợp chất

của ví dụ 1 được dùng qua tĩnh mạch với lượng 5mL trên 1kg trọng lượng cơ thể ở các ngày 1, 4, 8 và 11, và hợp chất ở ví dụ so sánh được sử dụng qua tĩnh mạch với lượng 10mL trên 1kg trọng lượng cơ thể ở các ngày 1, 4, 8 và 11.

Sau đó, độ dài và rộng của khối u và trọng lượng cơ thể (BWn) vào ngày thứ n được tính trên thời gian theo cùng cách thức, và TVn của mỗi con chuột được tính. Hơn nữa, thể tích khối u tương đối (RTVn) được tính dựa trên TVn của mỗi con chuột sử dụng công thức (công thức E) sau đây; trị số việc điều trị /đối chứng (T/C) (%) được tính dựa trên RTVn trung bình của mỗi nhóm sử dụng thuốc sử dụng công thức (công thức F) sau đây; và tỷ lệ thay đổi trọng lượng (BWCn) được tính sử dụng công thức (công thức G) sau đây.

RTVn = TVn/TV1 (công thức E)

T/Cn(%) = (RTV trung bình của mỗi nhóm sử dụng thuốc vào ngày cuối thử nghiệm)/(RTV trung bình của nhóm đối chứng vào ngày cuối thử nghiệm) x 100 (công thức F)

BWCn (%) = (BWn – BW1) / BW1 x 100 (công thức G)

Fig. 1 và 2, và bảng 21 dưới đây thể hiện các kết quả.

Bảng 21

Nhóm	Liều dùng (mg/kg/ngày)	Ngày sử dụng	Số lượng chuột	T/C15 (%)	BWC15 (%) Trung bình ±SD
Đối chứng	-	-	5	100	1,5 ±3,7
Ví dụ so sánh	120	1,4,8,11	5	36	-14,3 ±5,1
Ví dụ 1	50	1,4,8,11	5	23	-11,8 ±4,7

Sự so sánh RTV15 sử dụng thử nghiệm Dunnett thể hiện rằng RTV của hợp chất ví dụ và hợp chất ví dụ so sánh thấp hơn đáng kể so với của đối chứng. Hơn nữa, sự so sánh sử dụng thử nghiệm t Aspin-Welch thể hiện rằng RTV của ví dụ 1 thấp hơn đáng kể so với của ví dụ so sánh. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng chấp nhận được so với đối chứng.

Các kết quả khẳng định các tác dụng ức chế sự tăng sinh khối u một cách vượt trội của hợp chất theo sáng chế đối với các khối u ở người.

Ví dụ thí nghiệm 6: hiệu quả chống khối u ở các tế bào khối u được cấy vào chuột 2

Các hiệu quả ức chế sự tăng sinh khối u đối với các khối u của người được đánh giá như trong ví dụ thí nghiệm 5, ngoại trừ là hợp chất hydroclorua thu được trong ví dụ 55 được sử dụng, và các động vật được chia vào mỗi nhóm theo quy trình lấy mẫu ngẫu nhiên theo tầng khi TV đạt từ 100 đến 200 mm3.

Fig. 3 và 4, và bảng sau đây (bảng 22) thể hiện các kết quả.

Bảng 22

Nhóm	Liều dùng (mg/kg/ngày)	Ngày sử dụng	Số lượng chuột	T/C15 (%)	BWC15 (%) Trung bình ±SD
Đối chứng	-	-	5	100	0,9 ±4,9
Ví dụ so sánh	120	1,4,8,11	5	51	-8,4 ±3,2
Ví dụ 55	50	1,4,8,11	5	26	-11,0 ±9,6

Sự so sánh RTV15 sử dụng thử nghiệm Dunnett thể hiện rằng RTV của hợp chất ví dụ và hợp chất ví dụ so sánh thấp hơn đáng kể so với của đối chứng. Hơn nữa, sự so sánh sử dụng thử nghiệm t Aspin-Welch thể hiện rằng RTV của ví dụ 55 thấp hơn đáng kể so với của ví dụ so sánh. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng chấp nhận được so với đối chứng.

Các kết quả này khẳng định các hiệu quả ức chế sự tăng sinh khối u một cách vượt trội của hợp chất theo sáng chế đối với các khối u ở người.

Ví dụ thí nghiệm 7: hiệu quả chống khối u trên các tế bào khối u được cấy vào chuột 3

Các hiệu quả ức chế sự tăng sinh khối u ở các khối u người được đánh giá như trong ví dụ thí nghiệm 5, ngoại trừ là hợp chất hydroclorua thu được trong ví dụ 122, hợp chất hydroclorua (ví dụ 64), và các dòng tế bào bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính ở người (ALL) CCRF-CEM được sử dụng, và động vật được chia vào mỗi nhóm theo quy trình lấy mẫu ngẫu nhiên được phân tầng khi TV đạt từ 140 đến 380 mm3.

Vào lúc này, các dòng tế bào được rửa trong PBS, và được tạo hỗn dịch trong PBS 50% và ma trận màng nền Matrigel 50% (#356237; do BD Biosciences sản xuất) ở nồng độ 1 x 10^8 tế bào/mL. 0,1mL hỗn dịch tế bào này được cấy dưới da vào ngực phải của chuột BALB/cAJcl-nu/nu 6 tuần tuổi (chuột thiếu hụt miễn dịchh) (do CLEA Japan, Inc. sản xuất). Hợp chất hydroclorua (ví dụ 122) được sử dụng trong tĩnh mạch với lượng là 5mL trên 1kg trọng lượng cơ thể vào các ngày 1 và 8, và hợp chất hydroclorua (ví dụ 133) được sử dụng trong tĩnh mạch với lượng 5mL trên 1kg trọng lượng cơ thể vào các ngày 1 và 8. Dung dịch sử dụng ở ví dụ so sánh được sử dụng trong tĩnh mạch với lượng 5mL trên 1kg trọng lượng cơ thể vào các ngày 1, 4, 8 và 11.

Fig. 5 và 6, và bảng 23 dưới đây thể hiện các kết quả.

Bảng 23

Nhóm	Liều dùng (mg/kg/ngày)	Ngày sử dụng	Số lượng chuột	T/C15 (%)	BWC15 (%) Trung bình ±SD
Đối chứng	-	-	5	100	7,8 ±3,2
Ví dụ so sánh	120	1,4,8,11	5	47	6,1 ±2,6
Ví dụ 64	50	1,8	5	8	4,1 ±1,6
Ví dụ 122	50	1,8	5	6	6,0 ±4,5

Sự so sánh RTV của các ví dụ 120 và 133 được thực hiện sử dụng thử nghiệm Dunnett vào ngày 15. Các kết quả thể hiện rằng RTV của các ví dụ 120 và 133 vào ngày 15 thấp hơn đáng kể so với của đối chứng. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể hầu như là giống với sự thay đổi trọng lượng cơ thể của đối chứng.

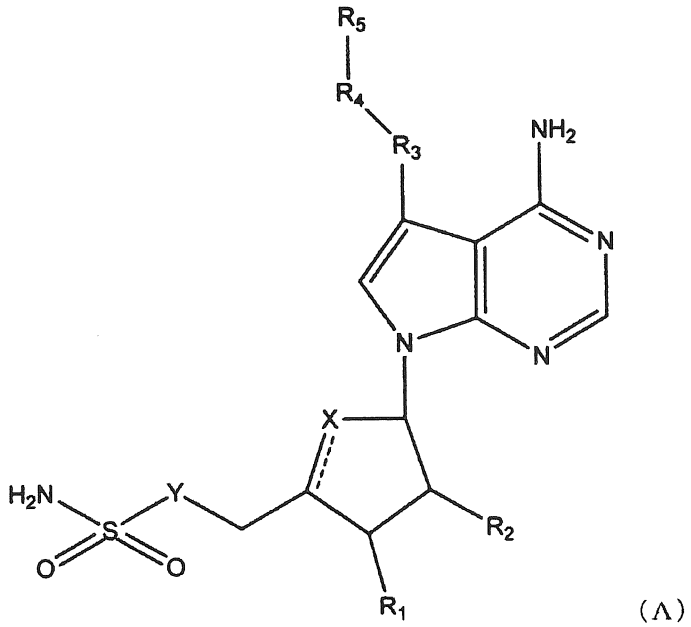
Các kết quả này khẳng định rằng các hợp chất ở các ví dụ thể hiện các hiệu quả chống khối u.

Sự so sánh RTV15 sử dụng thử nghiệm Dunnett thể hiện rằng RTV của các hợp chất ví dụ và hợp chất ví dụ so sánh thấp hơn đáng kể so với của đối chứng. Hơn nữa, RTV của các hợp chất của ví dụ 122 và 64 được so với RTV của hợp chất ở ví dụ so sánh sử dụng thử nghiệm Dunnett. Các kết quả này thể hiện rằng RTV của ví dụ 122 và ví dụ 64 thấp hơn đáng kể so với của ví dụ so sánh.

Các kết quả này khẳng định các tác dụng ức chế vượt trội của các hợp chất theo sáng chế đối với sự phát triển các khối u ở người.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất hoặc muối của nó, có công thức (A) sau đây:



(A)

trong đó:

------

là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X là -O-, -CH_2-, hoặc -CH=;

Y là -NH- hoặc -O-;

R_1 là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm amino;

R_2 là hydro, flo, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm amino;

R_3 là nhóm vinylen, nhóm etynylen, nhóm C6-C14 arylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O;

R_4 là liên kết, nhóm metylen, hoặc nhóm C3-C7 xycloalkyliden;

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6;

R_6 là

halogen,

nhóm hydroxy,

nhóm xyano,

nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế,

nhóm carbamoyl,

nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl,

nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O,

nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế,

nhóm amino,

nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm phần tử thế,

nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế,

nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế,

nhóm C1-C6 alkylthio,

nhóm C1-C6 alkylsulfonyl, hoặc

nhóm aminosulfonyl,

nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, nhiều R_6 có thể là giống hoặc khác nhau.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó trong công thức (A), R_1 là hydro, flo, hoặc nhóm hydroxy;

R_2 là hydro, flo, hoặc nhóm hydroxy; và

R_3 là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng hoặc hai vòng có từ 1 đến 4 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong công thức (A), R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là hydro hoặc nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng có 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O;

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6; và

R_6 là halogen; nhóm hydroxy; nhóm xyano; nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế; nhóm carbamoyl; nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl; nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O; nhóm heteroxycloalkyl bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl làm phần tử thế; nhóm amino; nhóm mono- hoặc di-(C1-C4 alkyl) amino mà có một hoặc nhiều nhóm hydroxy hoặc nhóm phenyl làm phần tử thế; nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế; nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế; nhóm C1-C4 alkylthio; nhóm C1-C4 alkylsulfonyl; hoặc nhóm aminosulfonyl (nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, nhiều R_6 có thể là giống hoặc khác nhau).

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó, trong công thức (A), R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là hydro hoặc nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen, hoặc nhóm heteroarylen đơn vòng có 2 của ít nhất một loại nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O;

R_5 là nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6; nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có

N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6; và

R_6 là flo; clo; nhóm hydroxy; nhóm xyano; nhóm C1-C6 alkyl mà có một hoặc nhiều nhóm phenoxy làm phần tử thế; nhóm carbamoyl; nhóm C1-C6 alkoxycarbonyl; nhóm pyridinyl; nhóm azetidinyl; nhóm hydroxy azetidinyl; nhóm thiomorpholinyl; nhóm dioxit thiomorpholinyl; nhóm metyl piperazinyl; nhóm hydroxy piperidinyl; nhóm oxopiperidinyl; nhóm piperidinyl; nhóm hydroxy pyrolidinyl; nhóm oxopyrolidinyl; nhóm pyrolidinyl; nhóm carboxyl pyrolidinyl; nhóm flo pyrolidinyl; nhóm morpholinyl; nhóm 9-oxa-3-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl; nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl; nhóm amino; nhóm metylamino; nhóm etylamino; nhóm isopropylamino; nhóm hydroxyetylamino; nhóm dimetylamino; nhóm phenyl metylamino; nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen, nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O làm phần tử thế; nhóm benzyloxy mà có một hoặc nhiều nhóm carbamoyl làm phần tử thế; nhóm C1-C4 alkylthio; nhóm C1-C4 alkylsulfonyl; hoặc nhóm aminosulfonyl (nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, nhiều R_6 có thể là giống hoặc khác nhau).

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó, trong công thức (A), R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen;

R_4 là liên kết;

R_5 là nhóm C6-C10 xycloalkyl không bão hoà mà có một hoặc nhiều R_6; hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S, và O, và có một hoặc nhiều R_6; và

R_6 là flo; clo; nhóm hydroxy; nhóm xyano; nhóm metyl; nhóm 3-flo pyrolidinyl; nhóm morpholinyl; nhóm thiomorpholinyl; nhóm 3-hydroxy azetidinyl; nhóm azetidinyl; nhóm amino; nhóm N-metylamino; nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều hoặc là halogen hoặc nhóm C3-C7 xycloalkyl bão hoà làm phần tử thế; hoặc nhóm C1-C4 alkylthio (nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, nhiều R_6 có thể là giống hoặc khác nhau).

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó trong công thức (A), Y là -NH-;

R_1 là nhóm hydroxy;

R_2 là nhóm hydroxy;

R_3 là nhóm etynylen;

R_4 là liên kết;

R_5 là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl mà có một hoặc nhiều R_6; hoặc nhóm heteroxycloalkyl không bão hoà đơn vòng hoặc hai vòng mà có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có N, S và O, và có một hoặc nhiều R_6;

R_6 là flo; nhóm metyl; 3-flo pyrolidinyl; 3-hydroxy azetidinyl; azetidinyl; nhóm amino; nhóm N-metylamino; nhóm C1-C6 alkoxy mà có một hoặc nhiều nhóm xyclopropyl; hoặc nhóm C1-C4 alkylthio (nếu hai hoặc nhiều R_6 có mặt, nhiều R_6 có thể là giống hoặc khác nhau).

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là ít nhất một loại được chọn từ nhóm gồm có: 4-amino-5-[2-(2,6-diflo phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-(4-amino-2,6-diflo-phenyl)etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(metylamino)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-[(3R)-3-flo pyrolidin-1-yl]phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-4,6-diflo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2,6-diflo-4-(3-hydroxy azetidin-1-yl)phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[4-(azetidin-1-yl)-2,6-diflo-phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-flo-6-propoxy-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

8-[2-[4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin;

4-amino-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]-5-[2-(2-etylsulfanyl-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-5-[2-[2-(xyclopropyl metoxy)-6-flo-phenyl]etynyl]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-[(sulfamoylamino)metyl]tetrahydrofuran-2-yl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin;

8-[2-[4-amino-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopentyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]etynyl]-7-flo-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin;

4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-etoxy-6-flo-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin; và

4-amino-7-[(1R,4R,5S)-4,5-dihydroxy-3-[(sulfamoylamino)metyl]xyclopent-2-en-1-yl]-5-[2-(2-flo-6-metylsulfanyl-phenyl)etynyl]pyrolo[2,3-d]pyrimidin; và các muối của các hợp chất này.

8. Thuốc ức chế enzym hoạt hóa Nedd8 (NAE) chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 làm thành phần hoạt tính.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

10. Thuốc chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

Fig. 1

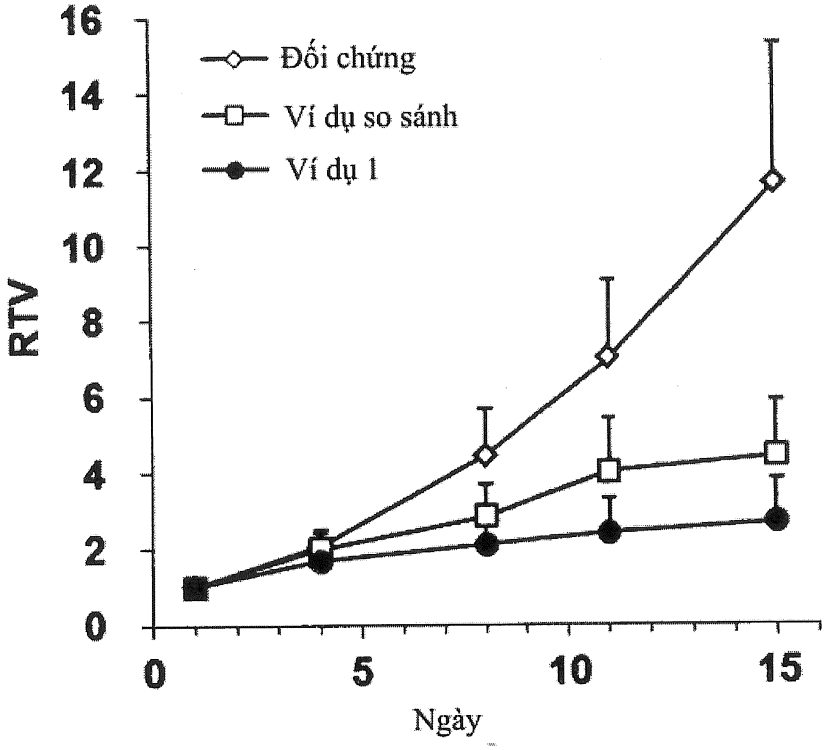

Đối chứng
Ví dụ so sánh
Ví dụ 1
RTV
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
5
10
15
Ngày

Fig. 2

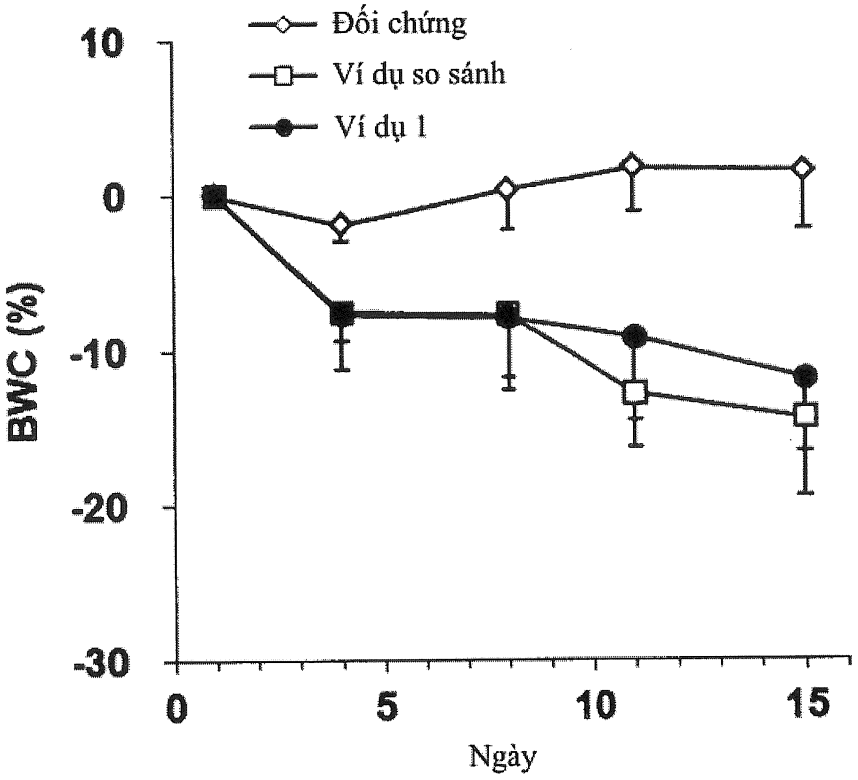

Đối chứng
Ví dụ so sánh
Ví dụ 1
BWC (%)
10
0
-10
-20
-30
0
5
10
15
Ngày

Fig. 3

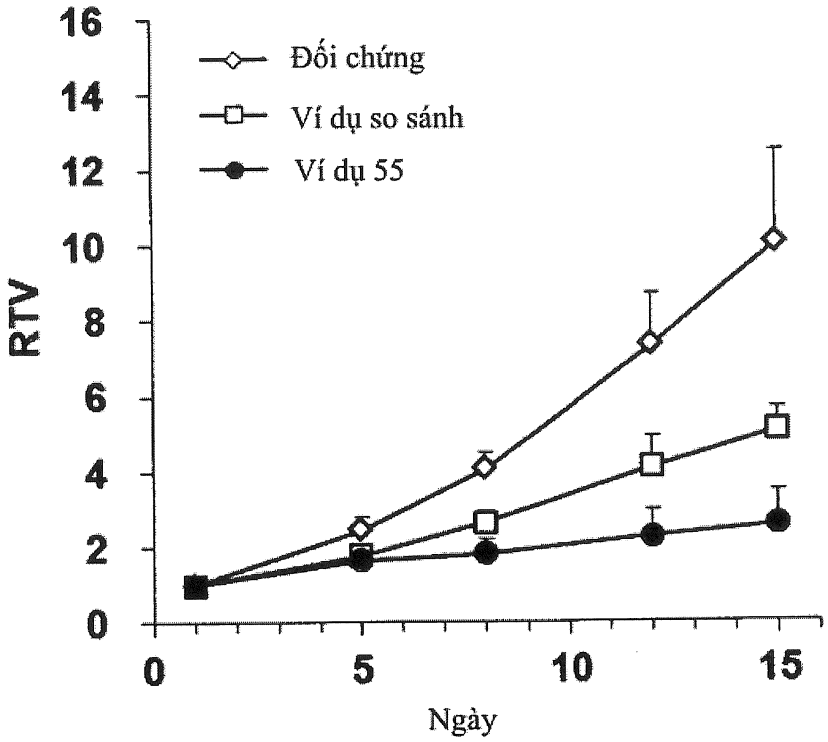

Đối chứng
Ví dụ so sánh
Ví dụ 55
RTV
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
5
10
15
Ngày

Fig. 4

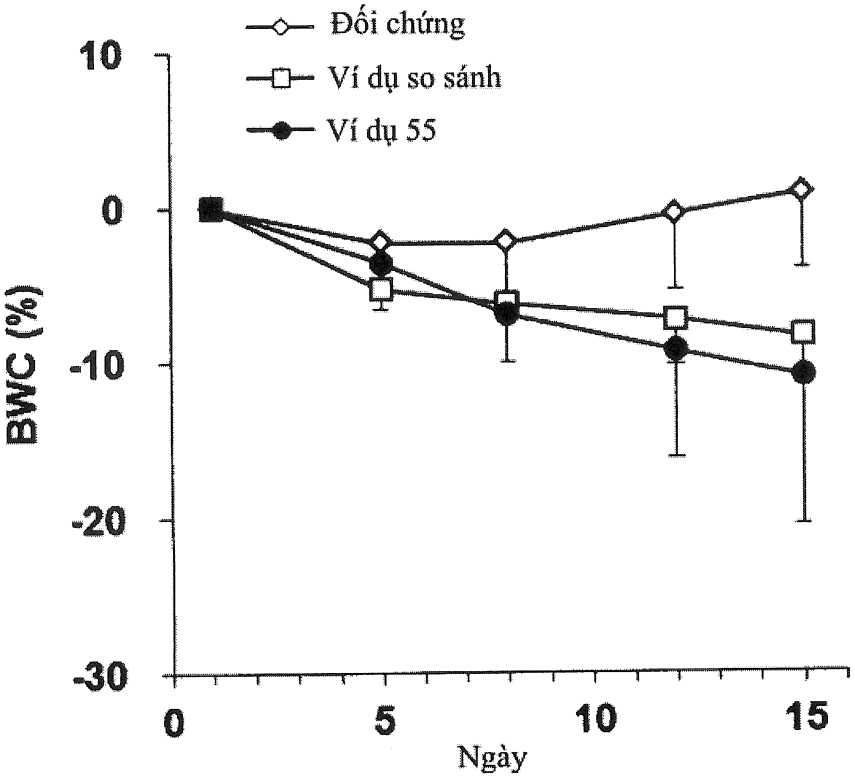

Đối chứng
Ví dụ so sánh
Ví dụ 55
BWC (%)
10
0
-10
-20
-30
0
5
10
15
Ngày

Fig. 5

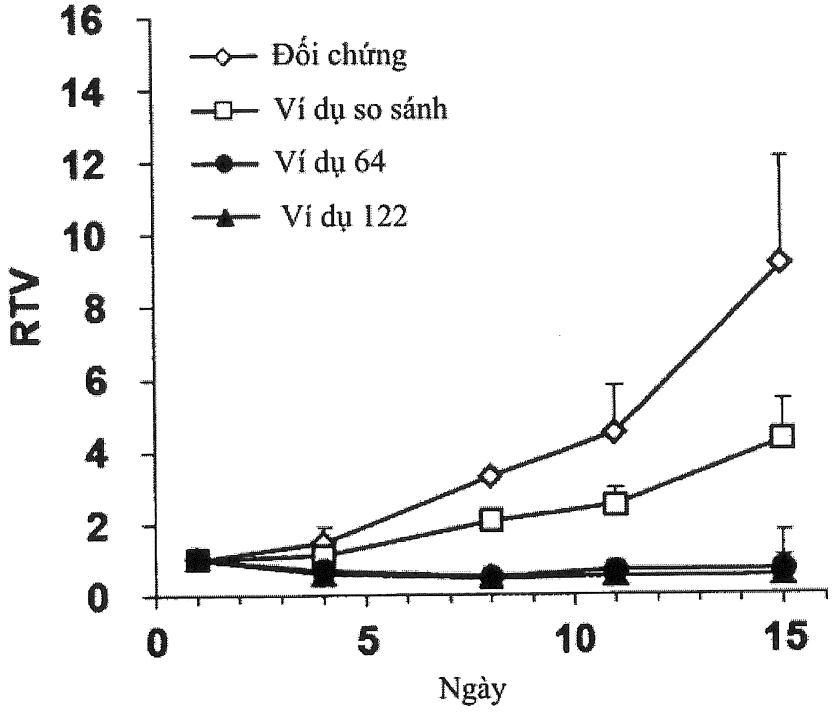
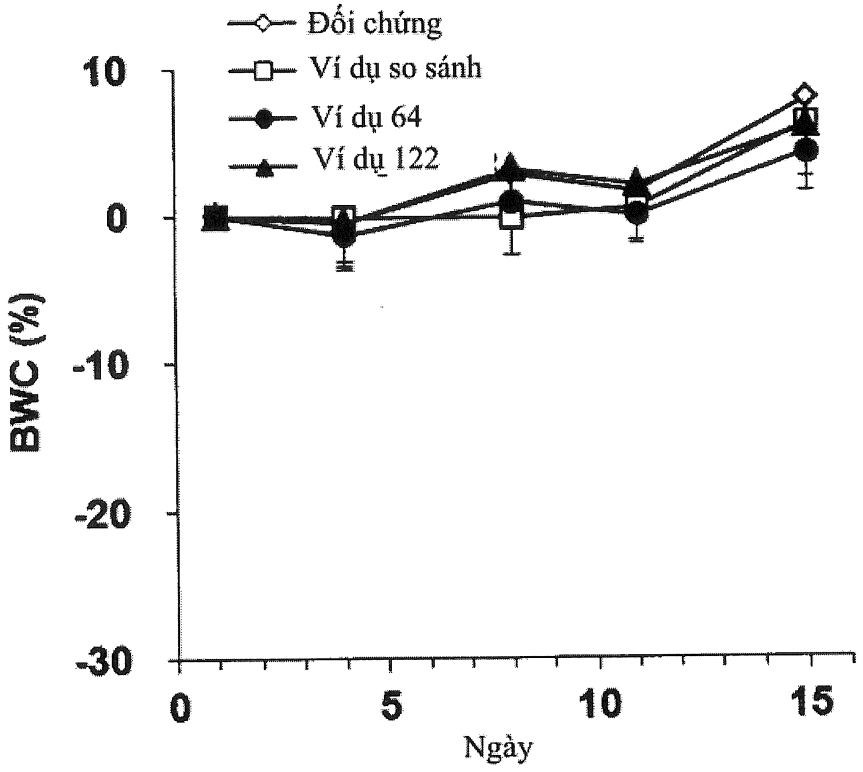

Đối chứng
Ví dụ so sánh
Ví dụ 64
Ví dụ 122
RTV
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
5
10
15
Ngày

Fig. 6


Đối chứng
Ví dụ so sánh
Ví dụ 64
Ví dụ 122
BWC (%)
10
0
-10
-20
-30
0
5
10
15
Ngày