



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



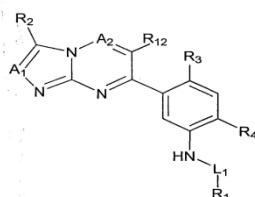
1-0031424

(51)⁸ C07D 487/04; A61P 33/02; A61K 31/52; (13) B
A61K 31/53

- (21) 1-2018-00959 (22) 03/08/2016
(86) PCT/EP2016/068592 03/08/2016 (87) WO 2017/025416 A1 16/02/2017
(30) 15382418.0 07/08/2015 EP
(45) 25/03/2022 408 (43) 25/07/2018 364A
(73) 1. GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom
2. UNIVERSITY OF DUNDEE (GB)
11 Perth Road, Dundee Tayside, DD1 4HN, United Kingdom
(72) BRAND, Stephen (GB); DODD, Peter George (GB); KO, Eun Jung (IT); MARCO MARTIN, Maria (ES); MILES, Timothy James (GB); SANDBERG, Lars Henrik (SE); THOMAS, Michael George (GB); THOMPSON, Stephen (GB).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM KÝ SINH TRÙNG, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó,



(I)

được phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này để điều trị bệnh, ví dụ, để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng như bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người (HAT), bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật (AAT) và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng (VL).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một nhóm các hợp chất, muối của chúng, chế phẩm chứa chúng để điều trị bệnh, ví dụ, điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng như bệnh nhiễm ký sinh trùng Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (HAT), bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (AAT) và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania nội tạng (VL).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania

Bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania gây ra ở người và động vật bởi các ký sinh trùng nguyên sinh từ các loài leishmania mà được truyền vào vật chủ bởi các nốt đốt của muỗi cát.

Có ba dạng bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania chính ở người – bệnh ở nội tạng (thường được gọi là kala-azar và là dạng nghiêm trọng nhất của bệnh này), bệnh ở da (phổ biến nhất), và bệnh ở niêm mạc da (gây biến dạng nhất). Hầu hết các bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là các bệnh mà có thể được truyền từ động vật sang người và vật chủ mang ổ bệnh bao gồm nhiều loài động vật có vú. Chó là ổ chứa chính mang *L. Infantum* gây bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania nội tạng.

Động vật cũng có thể mắc bệnh này với các dạng ở nội tạng, da và niêm mạc da.

Ước lượng có khoảng 350 triệu người có nguy cơ mắc bệnh (phần lớn trong số này là trẻ em), với 1,3 triệu ca mới và từ 20.000 đến 30.000 ca tử vong mỗi năm. (Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence.

Alvar J. et al. (2012) PLoS ONE 7(5): e35671.

doi:10,1371/journal.pone,0035671)

Các phương pháp điều trị hiện nay có hạn chế rất lớn về hiệu quả, độ an toàn, sự kháng thuốc, độ ổn định, chi phí và đa số thiếu lựa chọn liều dùng đường miệng (tài liệu: Structures, Targets and Recent Approaches in Anti-Leishmanial Drug Discovery and Development. Seifert K., Open Med Chem J. 2011; 5:31–39. doi: 10.2174/1874104501105010031). Đã bắt đầu quan sát thấy sự thay đổi về hiệu quả theo địa lý trong các phương pháp điều trị hiện hành – ví dụ, hiệu quả của liposomal amphotericin B ở Đông Phi là thấp hơn hiệu quả quan sát được ở tiểu lục địa Ấn Độ với cùng liều lượng (các tài liệu: ((a)Berman JD, Badaro R, Thakur CP, Wasunna KM, Behbehani K, et al. (1998) Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. Bull World Health Organ 76: 25–32. Khalil, Teklu Weldegebreal, Brima M. Younis et al. Safety and Efficacy of Single Dose versus Multiple Doses of AmBisome® for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A Randomised Trial. PLOS Neglected Tropical Diseases: published 16 Jan 2014 (info:doi/10.1371/journal.pntd.0002613). Tỷ lệ hiệu quả cũng được phát hiện là thay đổi ở châu Phi (Hailu A, Musa A, Wasunna M, Balasegaram M, Yifru S, et al. (2010) Geographical Variation in the Response of Visceral Leishmaniasis to Paromomycin in East Africa: A Multicentre, Open-Label, Randomized Trial. PLoS Negl Trop Dis 4(10): e709. doi:10.1371/journal.pntd.0000709).

Như vậy, có nhu cầu y tế thực sự chưa được đáp ứng về thuốc mới dùng đường miệng và liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh và tiềm năng loại bỏ bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania ở các khu vực địa lý nhất định, đòi hỏi việc phát triển các thuốc dùng đường miệng mới.

Bệnh Chagas

Bệnh Chagas là bệnh lây chéo giữa người - súc vật do ký sinh trùng nguyên sinh trùng roi *Trypanosoma cruzi* gây ra. Nó được truyền vào người và các động vật có vú khác bởi phân bị nhiễm của bọ xít hút máu triatominae thông qua nọc côn trùng, vết xước da khác hoặc thông qua màng nhầy, bao gồm kết

mạc hoặc niêm mạc miệng/đường tiêu hóa, đôi khi gây ra cơn bộc phát với thực phẩm nhiễm bẩn. Việc truyền bệnh cũng có thể thông qua truyền máu, mang thai và sinh đẻ, và ít gặp hơn là thông qua cấy ghép hoặc rủi ro từ phòng thí nghiệm.

Bệnh Chagas là bệnh địa phương ở khắp Mehico, Trung Mỹ và Nam Mỹ, trong đó khoảng 7-8 tỷ người bị nhiễm. Bộ xít triatomine phát triển mạnh trong điều kiện nhà ở tồi tàn (ví dụ, vách trát đất, mái tranh), vì vậy, ở các nước có bệnh dịch địa phương, người sống ở vùng nông thôn có nguy cơ mắc phải bệnh nhiễm trùng cao nhất. Sự di cư từ các nước địa phương có bệnh này đã làm tăng mức phân bố địa lý bệnh Chagas, đến mức giờ đây nó trở thành vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ở Hoa Kỳ và Canada và nhiều khu vực châu Âu và Tây Thái Bình Dương. Đích đến phổ biến nhất của người di cư từ Mỹ Latinh là Hoa Kỳ, trong đó nhiều hơn ba trăm nghìn người nhiễm *T. cruzi*. Tây Ban Nha có số lượng người di cư nhiễm bệnh cao thứ hai, ước tính sáu mươi bảy nghìn bệnh nhân. Khoảng mười ba nghìn người chết mỗi năm do các biến chứng của bệnh tim do Chagas cảm ứng - hậu quả của nhiễm trùng mạn tính.

Bệnh Chagas tự nó biểu hiện theo 2 pha. Pha ban đầu, cấp tính kéo dài khoảng 2 tháng sau khi nhiễm bệnh. Trong pha cấp tính, một lượng lớn ký sinh trùng lưu thông trong máu. Ở hầu hết các ca bệnh, không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ, nhưng có thể bao gồm sốt, đau đầu, hạch bạch huyết lan rộng, xanh xao, đau cơ, khó thở, sưng và đau bụng hoặc ngực. Các biểu hiện của bệnh cấp tính tự mất ở khoảng 90% cá thể nhiễm bệnh ngay cả khi nhiễm trùng không được điều trị bằng thuốc diệt trypanosoma. Khoảng 60–70% trong số các bệnh nhân này sẽ không bao giờ phát triển bệnh có biểu hiện trên lâm sàng. Các bệnh nhân này có dạng không rõ ràng của bệnh Chagas mạn tính, mà đặc trưng là dương tính đối với các kháng thể kháng *T. cruzi* trong huyết thanh, kỹ thuật điện tim 12 đạo trình thông thường (ECG), và xét nghiệm tia X thông thường của ngực, thực quản và ruột kết. 30–40% bệnh nhân còn lại sau đó sẽ phát triển dạng rõ ràng của bệnh mạn tính.

Tối đa 30% bệnh nhân mắc dạng rõ ràng sẽ bị các rối loạn tim và tối đa 10% bị các rối loạn tiêu hóa (thông thường là phình thực quản hoặc ruột kết), bệnh thần kinh hoặc các biến đổi hoặc các rối loạn hỗn hợp. Nhiễm trùng có thể gây tử vong đột ngột hoặc suy tim do sự phá hủy cơ tim tiến triển gây ra.

Hiện không có vacxin phòng bệnh Chagas. Các lựa chọn liệu pháp hóa học bị hạn chế: hiện chỉ có benznidazole và nifurtimox là thuốc diệt *Trypanosoma* có hiệu quả đối với bệnh Chagas được chứng minh. Cả hai loại thuốc này hầu như có hiệu quả 100% trong việc điều trị bệnh nếu được sử dụng ngay sau khi nhiễm bệnh vào lúc khởi phát pha cấp tính. Tuy nhiên, trong khi các nghiên cứu đã chứng minh rằng các dẫn xuất nitro này có thể làm giảm nhiễm ký sinh trùng huyết ở dạng mạn tính không rõ ràng của bệnh này, bằng chứng cụ thể về ảnh hưởng của chúng đến các hệ quả liên quan đến bệnh nhân vẫn chưa rõ. Hơn nữa, benznidazole và nifurtimox được sử dụng không hoàn toàn nhất quán vì các tác dụng phụ đáng kể của chúng (gây độc thần kinh ngoại vi, kích ứng hệ tiêu hóa và các tình trạng ngoài da nghiêm trọng).

Hiện nay, việc điều trị bệnh Chagas an toàn và hiệu quả hơn là đòi hỏi bức thiết.

Bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (HAT)

Bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (HAT), còn được gọi là bệnh ốm ngủ châu Phi, là bệnh nhiễm ký sinh trùng gây bởi sinh vật nguyên sinh *Trypanosoma brucei* và được truyền bởi ruồi xê xê (*Glossina* spp.) nhiễm bệnh, từ mẹ sang con trong quá trình mang thai và có thể được truyền cơ học thông qua các sản phẩm máu.

Hai dạng bệnh tồn tại tùy thuộc vào các phân loài ký sinh trùng:

- *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b. Gambiense*) xuất hiện ở Tây và Trung Phi, đặc trưng cho khoảng 95% số ca bệnh ngủ được báo cáo và gây ra nhiễm trùng mạn tính. Một người có thể bị nhiễm trùng hàng tháng, thậm chí hàng năm mà không có dấu hiệu hay triệu chứng chính của bệnh. Khi biểu hiện triệu chứng, bệnh nhân thường đã ở giai đoạn 2 của bệnh.

- *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*T.b. Rhodesiense*)) được tìm thấy ở miền Đông và Nam Phi và đặc trưng cho khoảng 5% số ca được báo cáo. Các phân loài ký sinh trùng này gây ra nhiễm bệnh cấp tính. Các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của bệnh ở giai đoạn hai được quan sát vài tháng hoặc vài tuần sau khi nhiễm.

Bệnh tiến triển qua hai giai đoạn rõ rệt. Giai đoạn 1 là pha nhiễm trùng máu - bạch huyết khởi đầu và thể hiện các triệu chứng không đặc hiệu bao gồm sốt, phát ban và mệt mỏi. HAT giai đoạn 1 không được điều trị dẫn đến bệnh giai đoạn 2 hoặc pha thần kinh, trong đó ký sinh trùng xâm lấn hệ thần kinh trung ương gây ra các triệu chứng thần kinh nghiêm trọng và thậm chí tử vong. Sự xáo trộn chu kỳ ngủ, mà tạo nên tên bệnh, là dấu hiệu quan trọng của giai đoạn hai này.

Hiện nay bốn loại thuốc được đăng ký để điều trị bệnh ốm ngủ. Chúng có profil hiệu quả khác nhau tùy thuộc vào phân loài *T. Brucei* và giai đoạn bệnh. Phác đồ điều trị tiêu chuẩn hiện hành cho giai đoạn 1 là pentamidine trong tĩnh mạch hoặc trong cơ (đối với *T. b. gambiense*), hoặc suramin trong tĩnh mạch (đối với *T. b. rhodesiense*). Đối với giai đoạn 2, điều trị tiêu chuẩn trước tiên là melarsoprol trong tĩnh mạch, eflornithine trong tĩnh mạch riêng rẽ, hoặc eflornithine kết hợp với nifurtimox. Melarsoprol trong tĩnh mạch kết hợp với nifurtimox đường miệng cũng có thể được sử dụng. Tất cả các thuốc này đều không được mong muốn và trong một số trường hợp gây tác dụng phụ nghiêm trọng.

Việc điều trị HAT an toàn và hiệu quả hơn là nhu cầu bức thiết.

Bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (AAT)

Bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia còn được gọi là bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (AAT), và là bệnh ở động vật có xương sống không phải người. Bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi (HAT) thường được gọi là bệnh ốm ngủ. Bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia do các loài và phân loài ký sinh trùng thuộc giống *Trypanosoma* gây ra, trùng

trypanosom mà gây bệnh cho động vật, bao gồm *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma simiae*, *Trypanosoma godfreyi*, *Trypanosoma suis*, và *Trypanosoma evansi*. Được cho rằng có khả năng có các loài hoặc phân loài trypanosome không được xác định khác mà gây bệnh cho động vật và cũng gây ra bệnh ngủ ở động vật. Trùng trypanosome là các ký sinh trùng nguyên sinh thuộc họ Trypanosomatidae và hầu hết các trypanosome đều được truyền bởi ruồi xê xê nhiễm trypanosome vào máu động vật. Như vậy, động vật nhiễm bệnh có thể hoạt động như một ổ bệnh có tiềm năng tổng hợp truyền bệnh tiếp ở các khu vực bị ảnh hưởng bởi ruồi xê xê. Ở châu Phi, bệnh này phổ biến nhất ở các vùng bị ảnh hưởng bởi ruồi xê xê và được lan truyền bởi sự châm đốt của ruồi xê xê nhiễm bệnh hoặc các loài ruồi bị nhiễm bệnh khác. Các động vật khác nhau có thể mắc bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia, bao gồm vật nuôi trong gia đình, như trâu bò, dê, lợn, cừu và lạc đà. Động vật hoang dã, bao gồm voi và báo cũng được phát hiện là có bệnh ngủ. Ký sinh trùng khác nhau tác động lên các phạm vi sinh vật khác nhau. Động vật chủ yếu có nguy cơ nhiễm bệnh này ở bất cứ nơi nào tồn tại vector ký sinh trùng gây bệnh ngủ và ruồi xê xê, và ở châu Phi, “vành đai ruồi xê xê” nằm giữa vĩ độ 15° Bắc và 29° Nam, từ cực nam của sa mạc Sahara đến Zimbabwe, Angola và Mozambique.

Ở trâu bò, bệnh này thường gây chết nếu không được điều trị. Các triệu chứng bao gồm mất điều hòa, sút cân nghiêm trọng / gầy yếu, thiếu máu và sốt. Các phương pháp điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia hiện hành đã được giới thiệu từ hơn 50 năm trước với các thành phần isometamidium clorua, ethidium bromua và diminazen axetat tạo nên các phương pháp điều trị chính hiện nay. Tuy nhiên, như được bàn luận bởi Chitanga và cộng sự, trong những năm gần đây, có nhiều vấn đề gia tăng do tình trạng kháng thuốc đối với các phương pháp điều trị hiện có, Chitanga *et al.*, “High Prevalence of Drug Resistance in Animal Trypanosomes with a History of Drug Exposure”. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2011, 5, e1454.

Bệnh này là vấn đề đặc biệt ở miệt dưới sa mạc Sahara ở châu Phi, nơi mà nó được gọi phổ biến là AAT, nagana (bệnh ký sinh trùng *Trypanosoma brucei* ở gia súc), hoặc ký sinh trùng nagana, và có hậu quả lớn đến nông nghiệp. Ở các vùng mà đàn vật nuôi bị ảnh hưởng, không những sản lượng thịt và sữa giảm đáng kể, mà cả việc sử dụng động vật nhiễm bệnh cho các công việc quan trọng như kéo cày cũng bị ảnh hưởng. Bouyer *et al.* “Community- and farmer-based management of animal African trypanosomiasis in cattle”. Trends in Parasitology, 2013, 29, 519-522.

Do đó, sẽ có lợi ích kinh tế lớn cho các nông trại ở các vùng bị ảnh hưởng bởi bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia, và đặc biệt là ở miệt dưới sa mạc Sahara ở châu Phi, nếu đưa ra phương pháp điều trị cải tiến cho bệnh AAT, phương pháp điều trị AAT cải tiến thích hợp cho việc tiêm trong cơ, phương pháp điều trị AAT cải tiến thích hợp cho thuốc tiêm trong cơ được bào chế dưới dạng liều riêng rẽ để tác động trực tiếp (điều trị cho động vật nhiễm bệnh) và/hoặc tác dụng phòng ngừa (động vật chưa nhiễm bệnh).

Do đó, có nhu cầu về thuốc kháng ký sinh trùng trypanosomia ở động vật mới và có hiệu quả. Cụ thể, có nhu cầu về thuốc kháng ký sinh trùng trypanosomia ở động vật mới và có hiệu quả mà: có hiệu quả chống lại các bệnh nhiễm ký sinh trùng *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma simiae*, *Trypanosoma godfreyi*, *Trypanosoma suis*, và/hoặc *Trypanosoma evansi* ; có hiệu quả chống lại các ký sinh trùng *Trypanosoma congolense* và/hoặc *Trypanosoma vivax* kháng thuốc; có tiềm năng phong bế sự lây truyền; có thể được bào chế để sử dụng trong y tế hoặc thú y, như sử dụng trong cơ hoặc đường miệng; hoặc có thể được bào chế để tiêm dưới da; hoặc ngoài ra có thể được sử dụng để điều trị theo liều riêng rẽ, hoặc có thể được sử dụng để điều trị dự phòng.

WO 2014/151784 và US 2014/0275119 mô tả các hợp chất imidazopyrimidin nhất định hữu dụng để điều trị, phòng ngừa, kìm hãm, làm thuyên giảm, hoặc tiêu trừ mầm bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh do ký sinh trùng

gây ra, như bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, và bệnh Chagas.

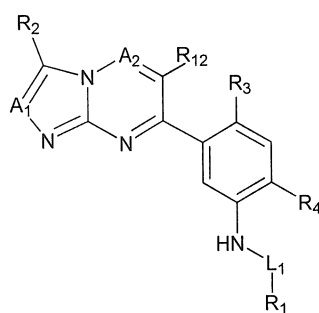
WO 2014/151630 và US 2014/0275013 mô tả các hợp chất nhất định hữu dụng để điều trị, phòng ngừa, kìm hãm, làm thuyên giảm, hoặc tiêu trừ mầm bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh do ký sinh trùng gây ra, như bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, và bệnh Chagas.

WO 2015/095477 và US 2015/175613 mô tả các hợp chất [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin nhất định hữu dụng để điều trị, phòng ngừa, kìm hãm, làm thuyên giảm, hoặc tiêu trừ mầm bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh do ký sinh trùng gây ra, như bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, và bệnh Chagas.

US 2008/0039457 mô tả các hợp chất [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin nhất định hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác liên quan đến sự loạn điều hòa con đường kinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó,



(I)

trong đó:

A₁ là CH;

A₂ được chọn từ CR₁₃ và N;

R_1 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl, C_1 - C_6 alkoxy, $-OC_3$ - C_7 xycloalkyl và $NR_{10a}R_{10b}$; trong đó C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl và $-OC_3$ - C_7 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, C_1 - C_3 alkyl và halo;

L_1 là nhóm liên kết được chọn từ $-C(O)-$ và $-S(O)_n-$, trong đó n là 1 đến 2;

R_3 được chọn từ hydro, halo, metyl, metoxy và xyano;

R_4 được chọn từ hydro, halo, metyl, metoxy và xyano;

R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, X, $NR_{5a}R_{5b}$ và $-C(O)-R_{15}$;

Ar được chọn từ phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo và $-L_2-R_7$;

L_2 là nhóm liên kết được chọn từ liên kết, $-(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$, $-C_2$ - C_4 alkenyl-, $-OC_2$ - C_4 alkenyl-, $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$, và $-(CH_2)_pC(O)-(CH_2)_q-$; trong đó m là 1 đến 4 và p và q độc lập là 0 đến 4;

R_7 được chọn từ hydro; hydroxy; $NR_{8a}R_{8b}$; C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_1 - C_3 alkyl; C_3 - C_7 xycloalkyl; C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm $NR_{14a}R_{14b}$; và phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, metoxy và metyl;

Cy được chọn từ C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, C_5 - C_7 xycloalkenyl và C_5 - C_7 heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, $NR_{11a}R_{11b}$, $=O$, $-C(O)-R_{15}$ và $-C(O)O-R_{15}$;

X được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl và C_1 - C_6 alkoxy, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, halo, $NR_{13a}R_{13b}$ và C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, trong đó C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_1 - C_3 alkyl;

R_{5a} được chọn từ hydro; C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ Ar và Cy; $-C(O)-R_9$; $-C(O)-OR_9$; và $-SO_2-R_9$;

R_{5b} được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{8a} và R_{8b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_9 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl;

R_{10a} và R_{10b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{11a} và R_{11b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{12} được chọn từ hydro, halo và methyl;

R_{13} được chọn từ hydro, C_1 - C_3 alkyl, $-C(O)-C_4$ - C_7 heteroxycloalkyl, $-C(O)-C_1$ - C_3 alkyl và $-C(O)-C_3$ - C_7 xycloalkyl;

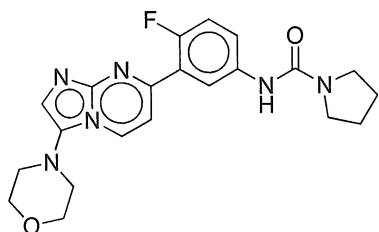
R_{13a} và R_{13b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{14a} và R_{14b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl; và

R_{15} được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, Ar, C_3 - C_7 xycloalkyl và C_4 - C_7 heteroxycloalkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà là:



Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và (b) tá dược được dụng.

Sáng chế còn đề cập đến tổ hợp bao gồm (a) hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và (b) ít nhất một thuốc điều trị bổ sung.

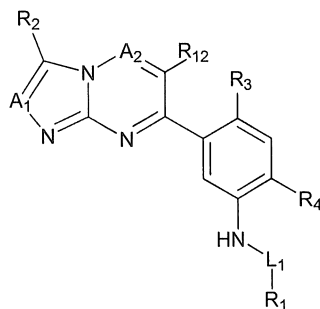
Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng được chọn từ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là bệnh nhiễm ký sinh trùng eishmaniasis nội tạng. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh Chagas. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng được chọn từ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là bệnh nhiễm ký sinh trùng eishmaniasis nội tạng. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh Chagas.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng được chọn từ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, động vật có vú là người. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là bệnh nhiễm ký sinh trùng eishmaniasis nội tạng. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh Chagas.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (IA), hoặc muối của nó,



(IA)

trong đó:

A_1 là CH;

A_2 được chọn từ CR_{13} và N;

R_1 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl, C_1 - C_6 alkoxy, $-OC_3$ - C_7 cycloalkyl và $NR_{10a}R_{10b}$; trong đó C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl và $-OC_3$ - C_7 cycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ hydroxy, metoxy, C_1 - C_3 alkyl và halo;

L_1 là nhóm liên kết được chọn từ $-C(O)-$ và $-S(O)_n-$; trong đó n là 1 đến 2;

R_3 được chọn từ hydro, halo, methyl, metoxy và xyano;

R_4 được chọn từ hydro, halo, methyl, metoxy và xyano;

R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, X và $NR_{5a}R_{5b}$;

Ar được chọn từ phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ $NR_{6a}R_{6b}$ và $-L_2-R_7$;

L_2 là nhóm liên kết được chọn từ liên kết, $-(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$, $-C_2$ - C_4 alkenyl- và $-OC_2$ - C_4 alkenyl-; trong đó m là 1 đến 4;

R_7 được chọn từ hydro, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy và $NR_{8a}R_{8b}$;

Cy được chọn từ C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, C_5 - C_7 cycloalkenyl và C_5 - C_7 heterocycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế

bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ C₁-C₃alkyl, C₄-C₇heteroxycloalkyl và NR_{11a}R_{11b};

X được chọn từ C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl và C₁-C₆alkoxy, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, halo và C₄-C₇heteroxycloalkyl, trong đó C₄-C₇heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl;

R_{5a} được chọn từ hydro, C₁-C₆alkyl, -C(O)-R₉, -C(O)-OR₉ và -SO₂-R₉;

R_{5b} được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl;

R_{6a} và R_{6b} độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl;

R_{8a} và R_{8b} độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₆alkyl;

R₉ được chọn từ C₁-C₆alkyl, C₃-C₇xycloalkyl, C₄-C₇heteroxycloalkyl, phenyl và C₅-C₆heteroaryl;

R_{10a} và R_{10b} độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl;

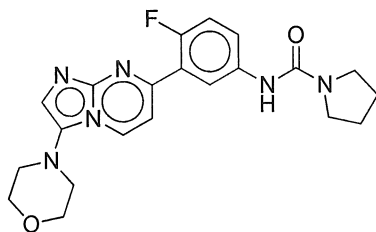
R_{11a} và R_{11b} độc lập được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl;

R₁₂ được chọn từ hydro, halo và methyl; và

R₁₃ được chọn từ hydro và C₁-C₃alkyl.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (IA) mà là:



Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dụng của nó. Theo đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế còn đề

cập đến dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng của nó, và (ii) tá dược dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến tổ hợp bao gồm (a) hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng của nó, và (b) ít nhất một thuốc điều trị bổ sung.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị bệnh. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị bệnh, việc điều trị bệnh này là cho người hoặc thú y.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng của nó. Theo một khía cạnh, động vật có vú là người. Theo đó, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng được chọn từ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án, động vật có vú là người. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là bệnh nhiễm ký sinh trùng eishmaniasis nội tạng. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh Chagas. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người.

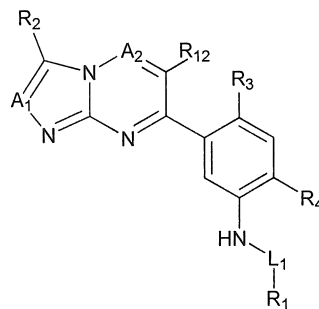
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh

nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Theo đó, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dùng của nó dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng được chọn từ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là bệnh nhiễm ký sinh trùng eishmaniasis nội tạng. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh Chagas. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dùng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Theo đó, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dùng của nó, để sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng được chọn từ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người và bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Theo một phương án, bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania là bệnh nhiễm ký sinh trùng eishmaniasis nội tạng. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh Chagas. Theo một phương án khác, bệnh nhiễm ký sinh trùng là bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó:



(I)

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IA), hoặc muối được dụng của nó.

Cần phải hiểu rằng, trong bản mô tả này, việc đề cập đến “hợp chất theo sáng chế” có nghĩa là hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối của nó.

Vì hợp chất theo sáng chế được dự định để dùng trong các dược phẩm, dễ dàng hiểu được rằng nó được tạo ra ở dạng hầu như tinh khiết, ví dụ ít nhất là 60% tinh khiết, thích hợp hơn nếu ít nhất là 75% tinh khiết và tốt hơn là ít nhất là 85% tinh khiết, đặc biệt nếu ít nhất là 98% tinh khiết (% là tính theo trọng lượng/trọng lượng). Các chế phẩm không tinh khiết của hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết thích hợp được sử dụng trong các dược phẩm; các chế phẩm ít tinh khiết của các hợp chất này phải chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó với lượng ít nhất là 1%, thích hợp hơn nếu ít nhất là 5% và tốt hơn là từ 10 đến 59%.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) ở dạng bazơ tự do. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến muối được dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA).

Muối của các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) bao gồm các muối được dụng và các muối mà không được dụng nhưng có thể hữu dụng trong việc điều trị các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) và các muối được dụng của nó. Các muối có thể thu được từ các axit hoặc các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ nhất định.

Các ví dụ về các muối là các muối được dụng. Các muối được dụng bao gồm các muối cộng axit. Để cân nhắc các muối thích hợp, xem tài liệu *Berge et al., J. Sci., 66:1-19 (1977)*.

Các ví dụ về các muối cộng axit được dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) bao gồm các muối với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit orthophosphoric, axit nitric, axit phosphoric, hoặc axit sulfuric, hoặc với các axit hữu cơ như, ví dụ, axit metansulphonic, axit etansulphonic, axit p-toluensulphonic, axit axetic, axit propionic, axit lactic, axit xitric, axit fumaric, axit malic, axit succinic, axit salixylic, axit maleic, axit glyxerophosphoric, axit tartaric, axit benzoic, axit glutamic, axit aspartic, axit benzensulphonic, axit naphtalensulphonic như axit 2-naphtalensuphonic, axit hexanoic hoặc axit axetylsalixylic.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) là ở dạng muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit orthophosphoric, axit nitric, axit phosphoric, hoặc axit sulfuric.

Các ví dụ về các muối cộng bazơ vô cơ được dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) bao gồm các muối của amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magiê, mangan (III), mangan (II), kali, natri, kẽm và tương tự.

Muối của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) có thể tồn tại ở tất cả các dạng đồng phân lập thể và không lập thể.

Các muối có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ bằng các kết tủa từ dung dịch, sau đó lọc, hoặc bằng cách cho bay hơi dung môi.

Các muối có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối cùng, hoặc bằng cách cho hợp chất đã được tinh chế ở dạng bazơ tự do tác dụng riêng rẽ với axit hoặc bazơ thích hợp, một cách tương ứng. Muối có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi.

Thông thường, muối cộng axit được dùng có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) phản ứng với axit thích hợp (như các axit bromhydric, clohydric, sulfuric, maleic, *p*-toluensulphonic, metansulphonic, naphthalensulphonic hoặc succinic), tùy ý trong dung môi thích hợp như dung môi hữu cơ chẳng hạn để tạo ra muối mà thường được tách bằng cách kết tinh hoặc lọc chẳng hạn.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) cũng có thể được điều chế ở dạng N-oxit.

Cần phải hiểu rằng nhiều hợp chất hữu cơ có thể tạo ra các phức chất với các dung môi trong đó chúng được tham gia phản ứng hoặc từ đó chúng được kết tủa hoặc kết tinh. Các phức chất này được gọi là “các solvat”. Ví dụ, phức chất với nước được gọi là “hydrat”. Các dung môi có các điểm sôi cao và/hoặc các dung môi có xu hướng cao tạo ra các liên kết hydro như nước, etanol, rượu *iso*-propyl, và *N*-metyl pyrrolidinon có thể được sử dụng để tạo ra các solvat. Các phương pháp xác định solvat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, NMR và vi phân tích. Theo đó, các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) có thể tồn tại ở dạng solvat. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ solvat bao hàm các solvat của cả hợp chất bazơ tự do cũng như muối bất kỳ của nó.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế chứa các nguyên tử không đối xứng và vì vậy có thể tồn tại ở một hoặc nhiều (ít nhất một) dạng đồng phân lập thể. Sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, kể cả các chất đồng phân quang, ở dạng các chất đồng phân lập thể riêng rẽ hoặc ở dạng các hỗn hợp của chúng, kể cả các biến thể triệt quang. Chất đồng phân lập thể bất kỳ có thể chứa chất đồng phân lập thể bất kỳ khác với lượng ít hơn 10% trọng lượng, ví dụ ít hơn 5% trọng lượng, hoặc ít hơn 0,5% trọng lượng. Ví dụ, chất đồng phân quang bất kỳ có thể chứa chất đối ngược (antipode) với lượng ít hơn 10% trọng lượng, ví dụ ít hơn 5% trọng lượng, hoặc ít hơn 0,5% trọng lượng. Trừ phi có quy định khác (ví dụ khi hóa lập thể tuyệt đối được thể hiện), đối với các hợp chất theo sáng chế mà có ít nhất là một tâm

lập thể, và do đó có thể tạo ra các chất đồng phân đối hình, hợp chất này có thể chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối hình, ví dụ hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của các chất đồng phân đối hình, tức là hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối hình. Hỗn hợp các chất đồng phân đối hình này có thể được tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường như HPLC không đối xứng. Đối với chất đồng phân của hợp chất theo sáng chế mà hóa lập thể tuyệt đối của nó được đề cập hoặc các chất đồng phân được mô tả theo cách khác là chất đồng phân đối hình duy nhất, thì chất đồng phân đã nói của hợp chất theo sáng chế có, theo một phương án, ít nhất là 80% e.e. Theo một phương án khác, chất đồng phân nêu trên của hợp chất theo sáng chế có ít nhất là 90% e.e., ví dụ ít nhất là 95% e.e. Theo một phương án khác, chất đồng phân đã nêu của hợp chất theo sáng chế tương ứng với ít nhất là 98% e.e, ví dụ ít nhất là 99% e.e.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là ở dạng tinh thể hoặc vô định hình. Ngoài ra, một số trong số các dạng tinh thể của các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đa hình, tất cả các dạng này đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Dạng đa hình hoặc các dạng ổn định về mặt nhiệt động nhất của các hợp chất theo sáng chế là có tầm quan trọng đặc biệt. Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) là tinh thể.

Các dạng đa hình của các hợp chất theo sáng chế có thể được đặc trưng và phân biệt bằng cách sử dụng các kỹ thuật phân tích thông thường, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiễu xạ bột tia (X-ray powder diffraction (XRPD)), quang phổ hồng ngoại (infrared spectroscopy-IR), quang phổ Raman, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC), phép phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis-TGA) và cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (solid-state nuclear magnetic resonance - ssNMR).

Các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) có thể tồn tại ở dạng các biến thể đồng vị. Biến thể đồng vị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dùng của nó, được định nghĩa là biến thể trong đó ít nhất là một nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có cùng số khối nhưng có nguyên tử khối

khác với nguyên tử khối tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo và clo như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F và ^{36}Cl , tương ứng. Các biến thể đồng vị nhất định của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) hoặc muối hoặc solvat của nó, ví dụ, các biến thể đồng vị trong đó đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C được kết hợp, là hữu ích trong các nghiên cứu phân phối trên mô của dược chất và/hoặc cơ chất. Các chất đồng vị triti hóa, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , là được đặc biệt ưu tiên vì dễ điều chế và dễ phát hiện chúng. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị như đơtori, tức là ^2H , có thể mang lại các lợi ích trị liệu nhất định thu được từ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, gia tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều lượng và vì vậy có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Thông thường, các biến thể đồng vị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được điều chế theo các quy trình thông thường như theo các phương pháp minh họa hoặc theo các quy trình điều chế được mô tả trong phần ví dụ điều chế dưới đây bằng cách sử dụng các biến thể đồng vị thích hợp của các chất tham gia phản ứng thích hợp.

Từ phần trên cần phải hiểu rằng các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) và các muối của nó có thể tồn tại ở dạng các solvat, các hydrat, các chất đồng phân và các dạng vô định hình.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các dẫn xuất nhất định của các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), trong khi không nhất thiết phải có hoạt tính dược lý như vậy, có thể được sử dụng và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) mà các hợp chất này là có hoạt tính dược lý. Sau đây, các dẫn xuất như vậy được gọi là “các tiền dược chất”. Theo đó, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) có thể tồn tại ở dạng tiền dược chất. Ví dụ về các dẫn xuất thích hợp được mô tả trong tài liệu *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 và trong tài liệu *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 – 316 và trong tài liệu “Design of Prodrugs” của H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1.

Thuật ngữ và định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₁-C₆alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh (alkyl) chứa ít nhất là một, và nhiều nhất là sáu, nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁-C₆alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, neopentyl, hoặc hexyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₁-C₃alkyl” có nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một và nhiều nhất ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁-C₃alkyl bao gồm methyl, ethyl, n-propyl và isopropyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₂-C₆alkenyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất hai và nhiều nhất sáu nguyên tử cacbon, trong đó nhóm hydrocarbon có một hoặc nhiều vị trí không no, mỗi trong số chúng có mặt dưới dạng một liên kết đôi. Các ví dụ về C₂-C₆alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl (-CH=CH-), propenyl (-CH₂-CH=CH-), isopropenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, 1-propenyl, 2-butenyl và 2-metyl-2-butenyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “-C₂-C₄alkenyl-” có nghĩa là gốc hóa trị hai (hoạt động như là nhóm liên kết) của C₂-C₄alken, mà là nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất hai và nhiều nhất bốn nguyên tử cacbon, trong đó nhóm hydrocarbon có một hoặc nhiều vị trí không no, mỗi trong số chúng có mặt dưới dạng một liên kết đôi. Các ví dụ về -C₂-C₄alkenyl- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -etenyl-, -propenyl- và -isopropenyl-.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “-OC₂-C₄alkenyl-” có nghĩa là gốc hóa trị hai (hoạt động như là nhóm liên kết) của O-C₂-C₄alken, trong đó C₂-C₄alken là như được định nghĩa ở đây, và trong đó một trong số các gốc này là trên nguyên tử oxy và gốc kia là trên một trong số các

nguyên tử cacbon. Các ví dụ về -OC₂-C₄alkenyl- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -Oetenyl-, -Opropenyl- hoặc -Oisopropenyl-.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₁-C₆alkoxy” có nghĩa là nhóm OC₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một và nhiều nhất sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁-C₆alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy và hexoxy.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₃-C₇cycloalkyl” có nghĩa là vòng carboxyclic no không thơm chứa ít nhất một và nhiều nhất bảy nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₃-C₇cycloalkyl bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl và cycloheptyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₅-C₇cycloalkenyl” có nghĩa là vòng carboxyclic không no chứa ít nhất năm và nhiều nhất bảy nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₄-C₇cycloalkenyl bao gồm cyclopentenyl, cyclohexenyl và cycloheptenyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “-OC₃-C₇cycloalkyl” có nghĩa là nhóm C₃-C₇cycloalkyl, như được định nghĩa ở đây, được liên kết với nguyên tử oxy, nguyên tử oxy này có gốc tạo thành điểm liên kết của nhóm -OC₃-C₇cycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm -OC₃-C₇cycloalkyl bao gồm cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy và cycloheptyloxy.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₄-C₇heterocycloalkyl” có nghĩa là vòng no chứa ít nhất bốn và nhiều nhất bảy nguyên tử, mà bao gồm một hoặc nhiều, ví dụ hai nguyên tử dị vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm C₄-C₇heterocycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolidinyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 1,4-dioxanyl, thiomorpholinyl, 1,4-oxathianyl, 1,4-

dithianyl, dioxepanyl, azepanyl, oxepanyl và diazepanyl. Điểm liên kết của phần còn lại vào phân tử có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ thích hợp bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₅-C₇heteroxycloalkenyl” có nghĩa là vòng không no không thơm chứa ít nhất năm và nhiều nhất bảy nguyên tử, mà bao gồm một hoặc nhiều, ví dụ hai nguyên tử dị vòng được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm C₅-C₇heteroxycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrothiophenyl, pyrolinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, dioxepinyl, dihydropyrollyl, dihydropyrazolyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrothiazolyl và dihydrothiopyranyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “C₅-C₆heteroaryl” đề cập đến vòng thơm chứa năm hoặc sáu nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Các ví dụ về các nhóm C₅-C₆heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl và isoxazolyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (IA), thuật ngữ “halo” dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iốt (I).

Như được sử dụng trong bản mô tả này đối với công thức (I), thuật ngữ “C₁-C₆alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh (alkyl) chứa ít nhất là một, và nhiều nhất là sáu, nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁-C₆alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, neopentyl, hoặc các hexyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₁-C₃alkyl” có nghĩa là alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một và nhiều nhất ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁-C₃alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl và isopropyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₂-C₆alkenyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất hai và nhiều nhất sáu nguyên tử cacbon, trong đó nhóm hydrocarbon có

một hoặc nhiều (ít nhất một) vị trí không no, mỗi trong số chúng có mặt dưới dạng một liên kết đôi. Các ví dụ về C₂-C₆alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl (-CH=CH-), propenyl (-CH₂-CH=CH-), isopropenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, 1-propenyl, 2-butenyl và 2-metyl-2-butenyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “-C₂-C₄alkenyl-” có nghĩa là gốc hóa trị hai (hoạt động như là nhóm liên kết) của C₂-C₄alken, mà là nhóm hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa ít nhất hai và nhiều nhất bốn nguyên tử cacbon, trong đó nhóm hydrocarbon có một hoặc nhiều (ít nhất một) vị trí không no, mỗi trong số chúng có mặt dưới dạng một liên kết đôi. Các ví dụ về -C₂-C₄alkenyl- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -ethenyl-, -propenyl- và -isopropenyl-.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “-OC₂-C₄alkenyl-” có nghĩa là gốc hóa trị hai (hoạt động như là nhóm liên kết) của O-C₂-C₄alken, trong đó C₂-C₄alken là như được định nghĩa ở đây, và trong đó một trong số các gốc này là trên nguyên tử oxy và gốc kia là trên một trong số các nguyên tử cacbon. Các ví dụ về -OC₂-C₄alkenyl- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -Oethenyl-, -Opropenyl- hoặc -Oisopropenyl-.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₁-C₆alkoxy” có nghĩa là nhóm OC₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất một và nhiều nhất sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ về C₁-C₆alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy và hexoxy.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₃-C₇xycloalkyl” có nghĩa là vòng carboxyclic no không thơm chứa ít nhất một và nhiều nhất bảy nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₃-C₇xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₅-C₇xycloalkenyl” có nghĩa là vòng carboxyclic không no chứa ít nhất năm và

nhiều nhất bảy nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₄-C₇xycloalkenyl bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl và xycloheptenyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “-OC₃-C₇xycloalkyl” có nghĩa là nhóm C₃-C₇xycloalkyl, như được định nghĩa ở đây, được liên kết với nguyên tử oxy, nguyên tử oxy này có gốc tạo thành điểm liên kết của nhóm -OC₃-C₇xycloalkyl. Các ví dụ về các nhóm -OC₃-C₇xycloalkyl bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy và xycloheptyloxy.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₄-C₇heteroxycloalkyl” có nghĩa là vòng no chứa ít nhất bốn và nhiều nhất bảy nguyên tử, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm C₄-C₇heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolidinyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 1,4-dioxanyl, thiomorpholinyl, 1,4-oxathianyl, 1,4-dithianyl, dioxepanyl, azepanyl, oxepanyl và diazepanyl. Điểm liên kết của phần còn lại vào phân tử có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ thích hợp bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₅-C₇heteroxycloalkyl” có nghĩa là vòng không no không thơm chứa ít nhất là năm và chứa nhiều nhất bảy nguyên tử, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm C₅-C₇heteroxycloalkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrothiophenyl, pyrrolinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, dioxepinyl, dihydropyrolinyl, dihydropyrazolyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrothiazolyl và dihydrothiopyranyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “C₅-C₆heteroaryl” đề cập đến vòng thơm chứa năm hoặc sáu nguyên tử tạo vòng, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử tạo vòng này là nguyên tử khác loại

được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm C₅-C₆heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl và isoxazolyl.

Như được sử dụng ở đây đối với công thức (I), thuật ngữ “halo” dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iốt (I).

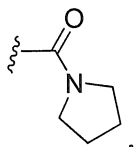
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không no” có nghĩa là có một hoặc nhiều (ít nhất một) liên kết đôi.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, A₂ là N. Theo một khía cạnh khác, A₂ là CR₁₃. Theo một khía cạnh khác, A₂ là CH.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R₁ là C₄-C₇heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm C₁-C₃alkyl hoặc bằng một hoặc hai nhóm halo. Theo một khía cạnh, R₁ là pyrrolidinyl, oxazolyl hoặc azetidiny, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một nhóm methyl hoặc bằng một hoặc hai nhóm flo. Theo một khía cạnh, R₁ là pyrrolidinyl, difloazetidiny, hoặc diflopyrrolidinyl. Theo một khía cạnh khác, R₁ là pyrrolidinyl. Theo một khía cạnh khác, R₁ là 1-pyrrolidinyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, L₁ được chọn từ -C(O)- và -S(O)_n-; trong đó n là 2. Theo một khía cạnh khác, L₁ là -C(O)-.

Đối với công thức (I), theo một phương án của sáng chế, L₁-R₁ là



Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R₃ được chọn từ hydro, halo, methyl và metoxy. Theo một khía cạnh khác, R₃ là hydro hoặc halo. Theo một khía cạnh khác, R₃ là halo. Theo một khía cạnh khác, R₃ là flo hoặc clo. Theo khía cạnh khác, R₃ là flo. Vẫn theo khía cạnh khác, R₃ là hydro. Theo khía cạnh khác, R₃ là hydro hoặc flo.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_4 là hydro, halo hoặc metyl. Theo một khía cạnh khác, R_4 là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_3 được chọn từ flo, clo, metyl, và metoxy, và R_4 là hydro; hoặc R_4 được chọn từ flo, clo, và metyl, và R_3 là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy và X. Theo một khía cạnh khác, R_2 là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là halo. Theo một khía cạnh khác, R_2 là flo hoặc clo.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là Ar.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar được chọn từ phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ halo và $-L_2-R_7$.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar được chọn từ phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm mà là $-L_2-R_7$.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar là nhóm phenyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là phenyl không được thế.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar là C_5 - C_6 heteroaryl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh, Ar là pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là 2-pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là 3-pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là 4-pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh của sáng chế, Ar là C_5 - C_6 heteroaryl không được thế.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, L_2 được chọn từ liên kết, $-(CH_2)_m-$ và $-O(CH_2)_m-$, trong đó m là 1 đến 4. Theo một khía cạnh khác, L_2 là liên kết. Theo một khía cạnh khác, L_2 là $-(CH_2)_m-$. Theo khía cạnh khác, L_2 là C_2 - C_4 alkenyl-. Theo một khía cạnh, m là 1 đến 3.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_7 được chọn từ hydro, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, và C_1 - C_6 alkoxy. Theo một khía cạnh khác, R_7 là hydro. Theo một khía cạnh khác, R_7 là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, chẳng hạn morpholinyl. Theo một khía cạnh khác, R_7 là C_1 - C_6 alkoxy, chẳng hạn metoxy.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là Cy.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy được chọn từ C_4 - C_7 heteroxycloalkyl và C_5 - C_7 heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_1 - C_3 alkyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy được chọn từ C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, và C_5 - C_7 heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, $=O$, $-C(O)-R_{15}$ và $-C(O)O-R_{15}$. Theo một khía cạnh khác, Cy được chọn từ C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, và C_5 - C_7 heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_1 - C_3 alkyl, ví dụ bằng một hoặc hai nhóm methyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Cy là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl không được thế. Theo một khía cạnh, Cy là morpholinyl. Theo một khía cạnh khác, Cy là 4-morpholinyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy là C_5 - C_7 heteroxycloalkenyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Cy là C_4 - C_7 heteroxycloalkenyl không được thế.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là X.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, X được chọn từ C_1 - C_6 alkyl và C_2 - C_6 alkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, halo và C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, trong đó C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_1 - C_3 alkyl. Theo một khía cạnh khác, X được chọn từ C_1 - C_6 alkyl và C_2 - C_6 alkenyl,

mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ hydroxy, metoxy, halo và C₄-C₇heteroxycloalkyl, trong đó C₄-C₇heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, X là C₁-C₆alkyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, X là C₁-C₆alkyl được thế bằng một nhóm hydroxy. Theo một khía cạnh khác, X là C₁-C₆alkyl được thế bằng một nhóm C₄-C₇heteroxycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl. Theo một khía cạnh khác, X là -CH₂- được thế bằng một nhóm C₄-C₇heteroxycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl. Đối với công thức (I), theo một khía cạnh, X là -CH₂- được thế bằng một nhóm C₄-C₇heteroxycloalkyl được chọn từ morpholinyl, piperazinyl và piperidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl, ví dụ nhóm methyl. Theo một khía cạnh khác, X là C₁-C₆alkyl không được thế.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, X là C₂-C₆alkenyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, X là C₂-C₆alkenyl được thế bằng một nhóm hydroxy. Theo một khía cạnh khác, X là C₂-C₆alkenyl không được thế.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{5a} được chọn từ hydro và C₁-C₆alkyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{5b} là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{8a} và R_{8b} độc lập được chọn từ C₁-C₃alkyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R₉ là C₁-C₆alkyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{10a} và R_{10b} độc lập được chọn từ hydro và methyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{11a} và R_{11b} độc lập được chọn từ hydro và methyl.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R₁₂ được chọn từ hydro và methyl. Theo một khía cạnh khác, R₁₂ là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{13} được chọn từ hydro, C_1 - C_3 alkyl và $-C(O)-C_4$ - C_7 heteroxycloalkyl. Theo một khía cạnh khác, R_{13} được chọn từ hydro, metyl và etyl. Theo một khía cạnh khác, R_{13} là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{12} là hydro và R_{13} được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl. Theo một khía cạnh khác, R_{12} là hydro và R_{13} được chọn từ hydro, metyl và etyl. Theo một khía cạnh khác, R_{12} là metyl và R_{13} là hydro.

Đối với công thức (I), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{15} là C_1 - C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, trong đó:

A_1 là CH;

A_2 được chọn từ CR_{13} và N;

R_1 là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, tùy ý được thế bằng một nhóm metyl hoặc một hoặc hai nhóm halo;

L_1 là $-C(O)-$;

R_3 được chọn từ hydro và halo;

R_4 được chọn từ hydro, halo, và metyl;

R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, và X;

Ar được chọn từ phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ halo và và $-L_2-R_7$;

L_2 là nhóm liên kết được chọn từ $-(CH_2)_m-$ và $-O(CH_2)_m-$, trong đó m là 1;

R_7 là hydro;

Cy là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ metyl, metoxy, $-C(O)-R_{15}$ và $-C(O)O-R_{15}$;

X là C_1 - C_6 alkyl, mà tùy ý được thế bằng một nhóm C_4 - C_7 heteroxycloalkyl;

R_{12} được chọn từ hydro, halo và methyl;

R_{13} được chọn từ hydro, C_1 - C_3 alkyl, và $-C(O)-C_4-C_7$ heteroxycloalkyl; và

R_{15} là C_1 - C_6 alkyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó, trong đó:

A_1 là CH;

A_2 là CH;

R_1 là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl;

L_1 là $-C(O)-$;

R_3 là halo;

R_4 là hydro;

R_2 là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl; và

R_{12} là hydro.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

N-(3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid;

N-(3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid;

N-(4-flo-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid;

N-(4-flo-3-(3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid;

N-(3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamid;

N-(4-flo-3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(5-metyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(5-etyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(6-metyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(6-metyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-isobutylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-isopropylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(4-(morpholinometyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

3-flo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

(R)-3-flo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

(S)-3-flo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

3,3-diflo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)azetidin-1-carboxamit;

3,3-diflo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(6-metoxypyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(2-metylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(2,6-dimetylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-((2S,6R)-2,6-dimetylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

(R)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

(S)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

(R)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

(S)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

tert-butyl 4-(7-(2-flo-5-(pyrrolidin-1-carboxamido)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)piperazin-1-carboxylat;

N-(4-flo-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(6-methylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(morpholin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2,4-dimethylloxazol-5-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(2-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

(S)-N-(4-flo-3-(3-(2-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(2,2-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(3,3-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(4-methylmorpholin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

tert-butyl 3-(7-(2-flo-5-(pyrolidin-1-carboxamido)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholine-4-carboxylat;

N-(4-flo-3-(3-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(4-metoxypiperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(4-axetyl piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylazetidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(5-(pyrolidin-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)azetidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(3-oxopiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-((tetrahydrofuran-3-yl)metyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(6-flopyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)tetrahydrofuran-3-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit; và

N-(3-(3-bromimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

N-(3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(5-metyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(5-etyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(6-metyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(6-metyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-isobutylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-isopropylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(morpholinometyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(4-(morpholinomethyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

3-flo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

(R)-3-flo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

3,3-diflo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)azetidin-1-carboxamit;

3,3-diflo-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(6-metoxypyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(2-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(2,6-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrolidin-1-carboxamit;

(R)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrolidin-1-carboxamit;

(R)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrolidin-1-carboxamit;

(S)-N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrolidin-1-carboxamit;

tert-butyl 4-(7-(2-flo-5-(pyrolidin-1-carboxamido)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)piperazin-1-carboxylat;

N-(4-flo-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(6-methylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(morpholin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2,4-dimetyloxazol-5-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(2-metylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

(S)-N-(4-flo-3-(3-(2-metylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(2,2-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(3,3-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(4-methylmorpholin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

tert-butyl 3-(7-(2-flo-5-(pyrolidin-1-carboxamido)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholine-4-carboxylat;

N-(4-flo-3-(3-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(4-metoxypiperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-(4-axetyl piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylazetidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(5-(pyrolidin-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)azetidin-1-carboxamit; và

N-(4-flo-3-(3-(3-oxopiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) được chọn từ:

N-(3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit; và

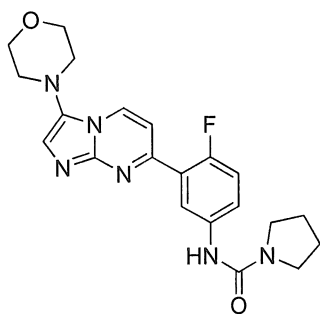
N-(3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit;

hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit hoặc muối của nó.

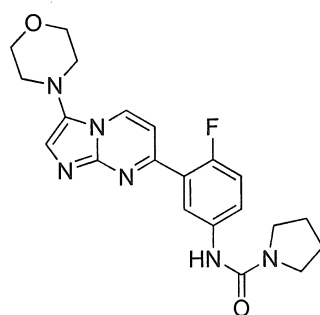
Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là



hoặc muối của nó.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) là



Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, A_2 là N. Theo một khía cạnh khác, A_2 là CR_{13} .

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_1 là C_4 - C_6 heteroxycloalkyl. Theo một khía cạnh khác, R_1 là pyrrolidinyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, L_1 được chọn từ $-C(O)-$ và $-S(O)_n-$; trong đó n là 2. Theo một khía cạnh khác, L_1 là $-C(O)-$.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_3 là hydro hoặc halo. Theo một khía cạnh khác, R_3 là halo. Theo một khía cạnh khác, R_3 là flo hoặc clo. Theo khía cạnh khác, R_3 là flo. Vẫn theo khía cạnh khác, R_3 là hydro. Theo khía cạnh khác, R_3 là hydro hoặc flo.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_4 là hydro.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là hydro.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là halo. Theo một khía cạnh khác, R_2 là flo hoặc clo.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là $NR_{5a}R_{5b}$.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_2 là Ar.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar được chọn từ phenyl và C₅-C₆heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ NR_{6a}R_{6b} và -L₂-R₇.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar được chọn từ phenyl và C₅-C₆heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm là NR_{6a}R_{6b}.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar được chọn từ phenyl và C₅-C₆heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm mà là -L₂-R₇.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar là phenyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là phenyl không được thế.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Ar là C₅-C₆heteroaryl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh, Ar là pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là 2-pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là 3-pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Ar là 4-pyridyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh của sáng chế, Ar là C₅-C₆heteroaryl không được thế.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, L₂ được chọn từ liên kết, -(CH₂)_m- và -O(CH₂)_m-, trong đó m là 1 đến 4. Theo một khía cạnh khác, L₂ là liên kết. Theo một khía cạnh khác, L₂ là -(CH₂)_m-. Theo khía cạnh khác, L₂ là C₂-C₄alkenyl-. Theo một khía cạnh, m là 1 đến 3.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R₇ được chọn từ hydro, C₄-C₇heteroxycloalkyl, và C₁-C₆alkoxy. Theo một khía cạnh khác, R₇ là hydro. Theo một khía cạnh khác, R₇ là C₄-C₇heteroxycloalkyl, chẳng hạn morpholinyl. Theo một khía cạnh khác, R₇ là C₁-C₆alkoxy, chẳng hạn metoxy.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R₂ là Cy.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy được chọn từ C₄-C₇heteroxycloalkyl và C₅-C₇heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy được chọn từ C₄-C₇heteroxycloalkyl, và C₅-C₇heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C₁-C₃alkyl, ví dụ bằng một hoặc hai nhóm metyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy là C₄-C₇heteroxycloalkyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Cy là C₄-C₇heteroxycloalkyl không được thế. Theo một khía cạnh, Cy là morpholiny.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, Cy là C₅-C₇heteroxycloalkenyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, Cy là C₄-C₇heteroxycloalkenyl không được thế.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R₂ là X.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, X được chọn từ C₁-C₆alkyl và C₂-C₆alkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, halo và C₄-C₇heteroxycloalkyl, trong đó C₄-C₇heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl. Theo một khía cạnh khác, X được chọn từ C₁-C₆alkyl và C₂-C₆alkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ hydroxy, metoxy, halo và C₄-C₇heteroxycloalkyl, trong đó C₄-C₇heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, X là C₁-C₆alkyl tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, X là C₁-C₆alkyl được thế bằng một nhóm hydroxy. Theo một khía cạnh khác, X là C₁-C₆alkyl được thế bằng một nhóm C₄-C₇heteroxycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C₁-C₃alkyl. Theo một khía cạnh khác, X là -CH₂- được thế bằng một nhóm C₄-C₇heteroxycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm nhóm C₁-C₃alkyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh, X là $-\text{CH}_2-$ được thế bằng một nhóm $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycloalkyl}$ được chọn từ morpholiny, piperaziny và piperidiny, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$, ví dụ nhóm metyl. Theo một khía cạnh khác, X là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ không được thế.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, X là $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$ tùy ý được thế. Theo một khía cạnh khác, X là $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$ được thế bằng một nhóm hydroxy. Theo một khía cạnh khác, X là $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$ không được thế.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{5a} được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{5b} là hydro.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{6a} và R_{6b} độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$. Theo một khía cạnh khác, cả R_{6a} và R_{6b} đều là metyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{8a} và R_{8b} độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_9 là $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{10a} và R_{10b} độc lập được chọn từ hydro và metyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{11a} và R_{11b} độc lập được chọn từ hydro và metyl.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{12} được chọn từ hydro và metyl. Theo một khía cạnh khác, R_{12} là hydro.

Đối với công thức (IA), theo một khía cạnh của sáng chế, R_{13} được chọn từ hydro, metyl và etyl. Theo một khía cạnh khác, R_{13} là hydro.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) được chọn từ:

N-(3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(4-flo-3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

N-(3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

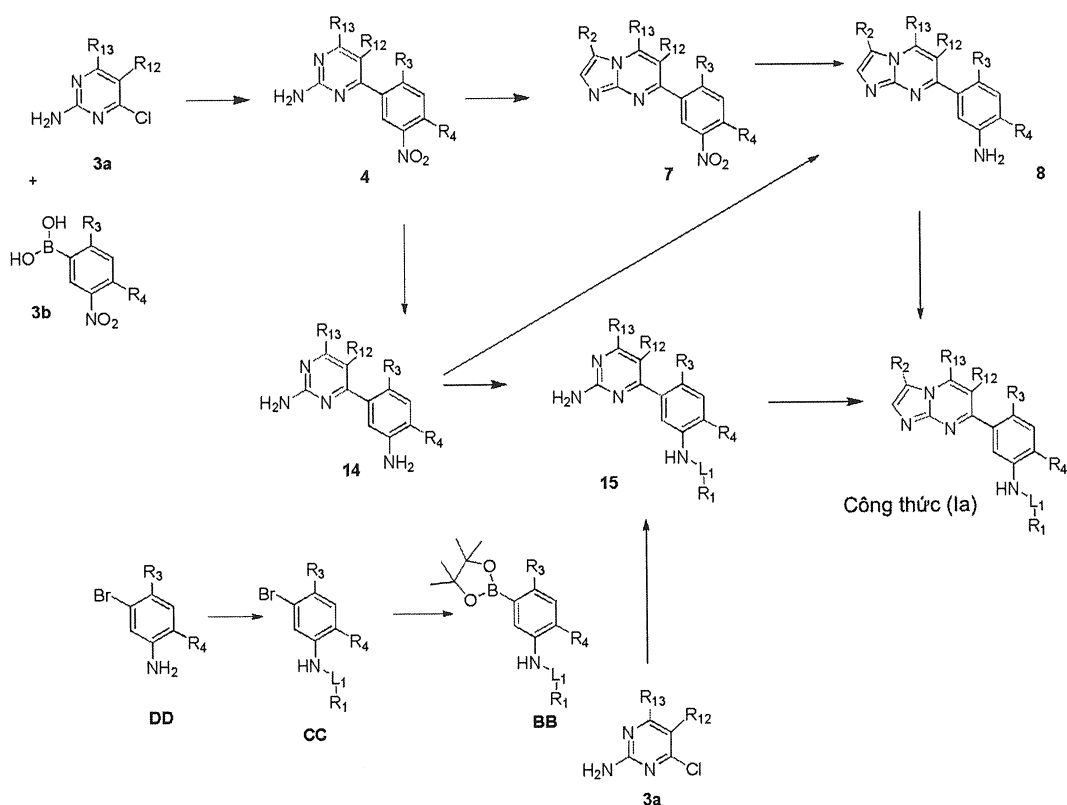
N-(3-(3-morpholino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit;

hoặc muối của nó.

Điều chế hợp chất

Hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) và muối của chúng có thể được điều chế bằng phương pháp được mô tả sau đây, mà tạo thành các khía cạnh khác của sáng chế.

Các quy trình chung mà có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) được tóm tắt trong các sơ đồ phản ứng từ 1 đến 3 được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.



Sơ đồ 1

Các hợp chất có công thức (Ia), mà là các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) trong đó A₁ là CH và A₂ là CR₁₃, có thể được điều chế theo quy trình trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (Ia), trong đó R₂ là Ar, C₄-C₇heteroxycloalkyl, C₅-C₇heteroxycloalkenyl, NR_{5a}R_{5b} hoặc X, có thể thu được bằng phản ứng giữa các hợp chất có công thức (Ia), trong đó R₂ là brom, với R₂-Y, trong đó R₂ là Ar, C₄-C₇heteroxycloalkyl, C₅-C₇heteroxycloalkenyl NR_{5a}R_{5b} hoặc X, và Y là hydro hoặc axit boronic hoặc este, ví dụ tetrafluoroborat.

Ví dụ, nếu R_2 -Y là morpholin, pyrrolidin hoặc piperidin (Y là hydro), phản ứng có thể được thực hiện bằng cách siêu âm hoặc trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Ví dụ, nếu R_2 -Y là $HNR_{5a}R_{5b}$, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phản ứng kết hợp trong sự có mặt của tác nhân paladi như tris(dibenzylidenacetone)-dipaladi (0) và bazơ thích hợp, như lithi bis(trimethylsilyl)amit và phối tử thích hợp, ví dụ paladi(ii) phenetylamin clorua.

Ví dụ, nếu R_2 -Y là X-H, phản ứng với hợp chất (Ia), trong đó R_2 là brom, có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp trong sự có mặt của tác nhân paladi thích hợp, như paladi axetat.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức (Ia) có thể thu được bằng cách cho các hợp chất có công thức 8, trong đó R_3 , R_4 , R_{12} và R_{13} là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), với $R_1(L_1)Cl$, trong đó L_1 và R_1 là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), trong sự có mặt của bazơ thích hợp, trong dung môi thích hợp, như DCM:pyridin, trong đó pyridin là đồng dung môi và bazơ, hoặc sử dụng bazơ như Et_3N trong dung môi thích hợp, như 1,2-dicloetan.

Ví dụ, nếu $R_1(L_1)Cl$ là $R_1C(O)Cl$, trong đó R_1 là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), phản ứng có thể được thực hiện trong bazơ thích hợp như dimetylaminopyridin trong pyridin, trong dung môi thích hợp như DCM, ở nhiệt độ cao, hoặc theo cách khác, hợp chất 8 có thể được cho phản ứng với triphosgen trong dung môi thích hợp như 1,2-dicloetan, tiếp theo là phản ứng với R_1-H , ví dụ pyrrolidin, trong sự có mặt của bazơ thích hợp như Et_3N .

$R_1(L_1)Cl$ có thể bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường, ví dụ từ $R_1C(O)OH$, mà đến lượt mình lại có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.

Các hợp chất có công thức 8 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 7, trong đó R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, $NR_{5a}R_{5b}$, C_1 - C_6 alkyl, hoặc

C₁-C₆alkoxy; R₃, R₄, R₁₂ và R₁₃ là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), bằng cách khử nhóm nitro của hợp chất 7 thành nhóm amin, sử dụng chất khử thích hợp. Ví dụ, hợp chất 7 có thể được cho phản ứng với sắt trong amoni clorua trong dung môi thích hợp như EtOH và nước, ở nhiệt độ cao.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức 8 có thể được điều chế bằng phản ứng vòng hóa giữa các hợp chất có công thức 14, trong đó R₁, R₃, R₄, R₁₂ và R₁₃ là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), và các chất phản ứng thích hợp, theo quy trình tương tự với quy trình điều chế các hợp chất có công thức 7 hoặc các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) từ hợp chất 15.

Các hợp chất có công thức 7 có thể được điều chế bằng phản ứng vòng hóa giữa các hợp chất có công thức 4, trong đó; R₃, R₄, R₁₂ và R₁₃ là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), và các chất phản ứng thích hợp. Ví dụ, nếu R₂ là Ar, chất phản ứng có thể là ArCH(Br)C(O)H, trong đó Ar là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), trong sự có mặt của dung môi thích hợp như DCE hoặc axetonitril. Nếu R₂ là N-linkedCy, chất phản ứng có thể là [(N-linkedCy)(Bt)CH-]₂, trong đó N-linkedCy là Cy như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA) trong đó Cy chứa nguyên tử nguyên tử nitơ mà được liên kết với phần còn lại của phân tử, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như halogenua kim loại, ví dụ kẽm bromua.

Các hợp chất có công thức 4 có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp giữa các hợp chất có công thức 3a, trong đó R₁₂ được chọn từ hydro và metyl và R₁₃ là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), và các hợp chất axit boric có công thức 3b, trong đó R₃ được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano, và R₄ được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như chất xúc tác paladi, ví dụ Pd(PPh₃)₄ và bazơ thích hợp như NaHCO₃, trong dung môi thích hợp như dioxan, ở nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức 3a và 3b có thể mua được từ, ví dụ ALDRICH, hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.

Theo cách khác nữa, các hợp chất có công thức (Ia) có thể được điều chế bằng phản ứng vòng hóa giữa các hợp chất có công thức 15, trong đó R_1 , R_3 , R_4 , R_{12} và R_{13} là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), và các chất phản ứng thích hợp. Ví dụ, nếu R_2 là Ar, chất phản ứng có thể là $\text{ArCH}(\text{Br})\text{C}(\text{O})\text{H}$, trong đó Ar là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), trong sự có mặt của dung môi thích hợp như DCE hoặc axetonitril. Nếu R_2 là N-linkedCy, chất phản ứng có thể là $[(\text{N-linkedCy})(\text{Bt})\text{CH-}]_2$, trong đó N-linkedCy là Cy như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA) trong đó Cy chứa nguyên tử nguyên tử nitơ mà được liên kết với phần còn lại của phân tử, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như halogenua kim loại, ví dụ kẽm bromua.

Các hợp chất có công thức (15) có thể thu được bằng cách cho các hợp chất có công thức 14, trong đó R_3 , R_4 , R_{12} và R_{13} là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), với $R_1(\text{L}_1)\text{Cl}$, trong đó L_1 và R_1 là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), trong sự có mặt của bazơ thích hợp, trong dung môi thích hợp, như DCM:pyridin , trong đó pyridin là đồng dung môi và bazơ, hoặc sử dụng bazơ như Et_3N trong dung môi thích hợp, như 1,2-dicloetan.

Ví dụ, nếu $R_1(\text{L}_1)\text{Cl}$ là $R_1\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, trong đó R_1 là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), phản ứng có thể được thực hiện trong bazơ thích hợp như dimethylaminopyridin trong pyridin, trong dung môi thích hợp như DCM, ở nhiệt độ cao, hoặc theo cách khác hợp chất 14 có thể được cho phản ứng với triphosgen trong dung môi thích hợp như 1,2-dicloetan, tiếp theo là phản ứng với $R_1\text{-H}$, ví dụ pyrrolidin, trong sự có mặt của bazơ thích hợp như Et_3N .

$R_1(\text{L}_1)\text{Cl}$ có thể có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường, ví dụ từ $R_1\text{C}(\text{O})\text{OH}$, mà đến lượt mình lại là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.

Các hợp chất có công thức 14 có thể thu được từ các hợp chất có công thức 4, trong đó R_3 , R_4 , R_{12} và R_{13} là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA),

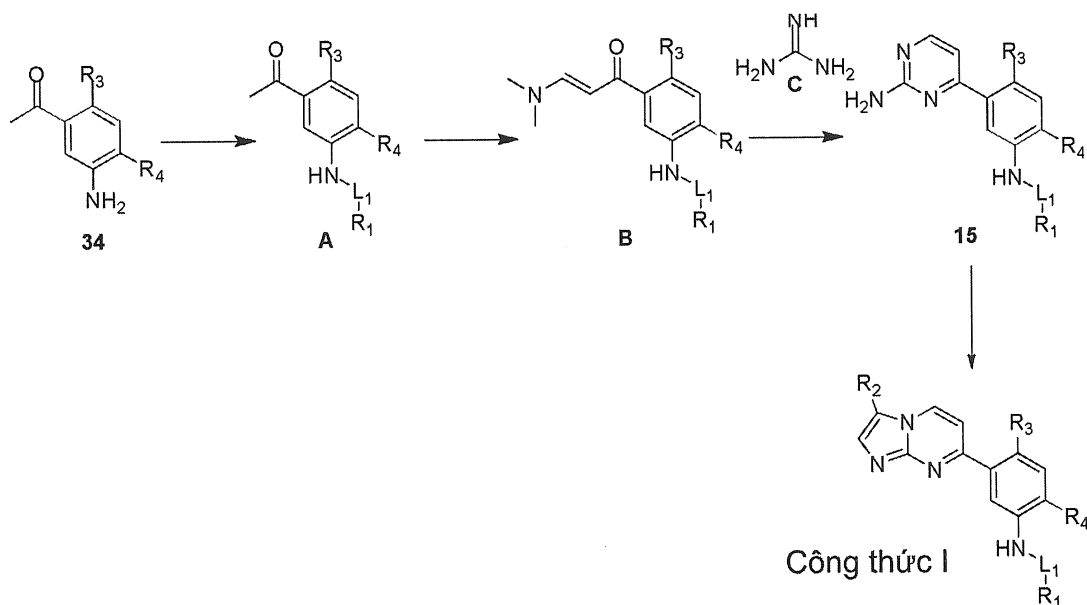
bằng cách khử nhóm nitro của hợp chất 4 thành nhóm amin, sử dụng chất khử thích hợp. Ví dụ, hợp chất 4 có thể được cho phản ứng với sắt trong amoni clorua trong dung môi thích hợp như hỗn hợp gồm nước, 1,4-dioxan và EtOH, ở nhiệt độ cao.

Theo cách khác, các hợp chất có công thức 15 có thể thu được bằng phản ứng kết hợp giữa các hợp chất có công thức 3a, trong đó R_{12} và R_{13} là như được định nghĩa đối với (I), và các este bonat có công thức BB, trong đó R_3 , R_4 , L_1 , và R_1 là như được định nghĩa đối với (I), trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như chất xúc tác paladi, ví dụ $Pd(PPh_3)_4$, và bazơ thích hợp như Na_2CO_3 , trong dung môi thích hợp như dioxan, ở nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức BB có thể được điều chế bằng quy trình boryl hóa từ các hợp chất có công thức CC, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như chất xúc tác paladi, ví dụ $Pd_2(dba)_3$, và phối tử như XPhos, bazơ thích hợp như KOAc, trong dung môi thích hợp như dioxan, ở nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức CC có thể thu được từ các hợp chất có công thức DD, trong đó R_3 và R_4 là như được định nghĩa đối với công thức (I), bằng các điều kiện điều chế ure thông thường như phản ứng với 1,1'-carbonyldiimidazole trong sự có mặt của bazơ thích hợp, như DIPEA, sử dụng DCM làm dung môi, tiếp theo là phản ứng của R_1 tương ứng, sử dụng dung môi thích hợp, như DCM, ví dụ ở nhiệt độ trong phòng.

Các hợp chất có công thức 3a có thể là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.



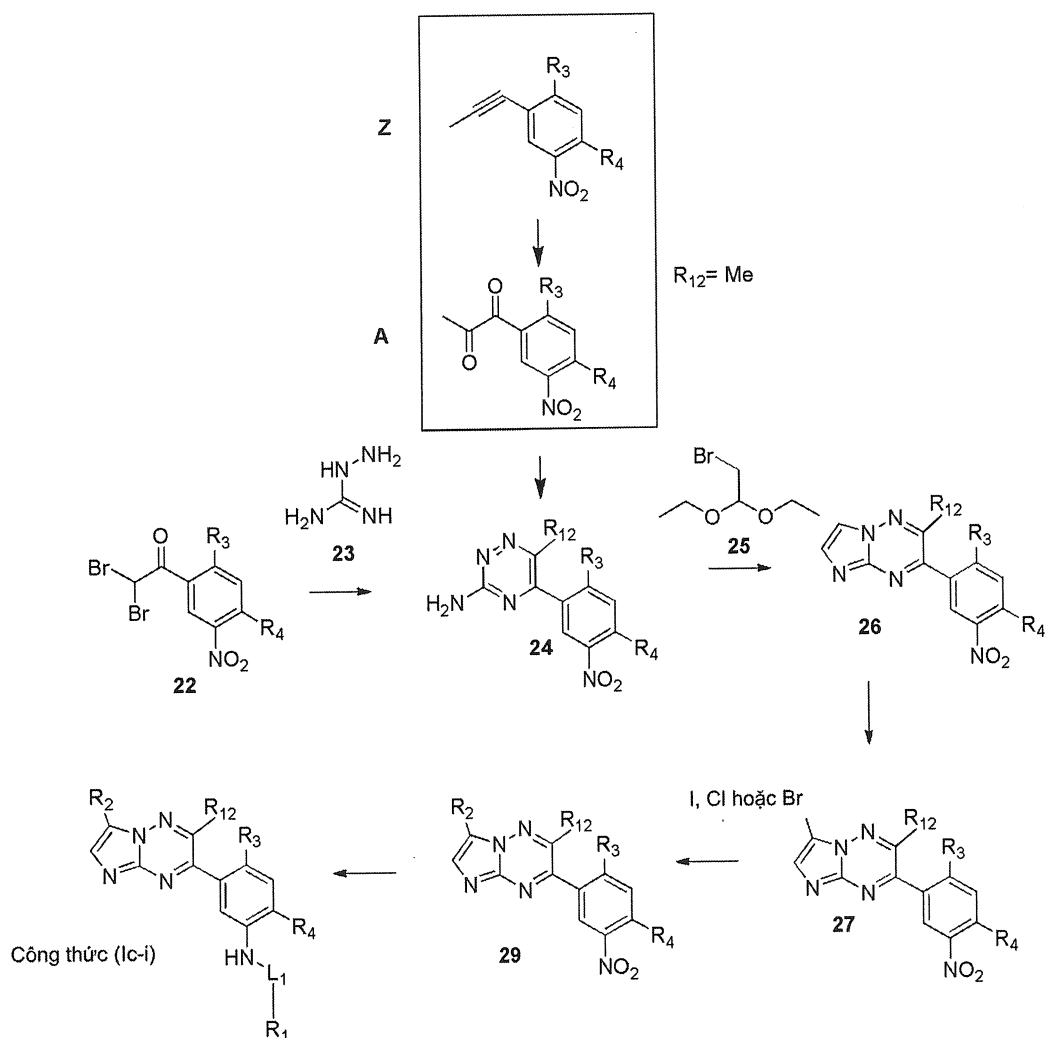
Sơ đồ 1a

Theo cách khác, các hợp chất có công thức 15 có thể được điều chế bằng phản ứng vòng hóa giữa các hợp chất có công thức B, trong đó R_1 , R_3 và R_4 là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), và hợp chất có công thức C (guanidin carbonat), gia nhiệt hỗn hợp này trong sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ MeONa, trong dung môi thích hợp, ví dụ MeOH. Hợp chất có công thức C (guanidin carbonat) có thể đóng vai trò làm chất phản ứng lẫn bazơ. Tốt hơn là, guanidin carbonat (công thức C) đóng vai trò làm cả chất phản ứng và bazơ, dung môi là etanol, và phản ứng được gia nhiệt đến 80°C qua đêm.

Các hợp chất có công thức B có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức A, trong đó R_1 , R_3 và R_4 là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), bằng phản ứng tạo enamin, ví dụ sử dụng DMF-DMA làm nguồn cung cấp N, N-dimetylformamit dimetyl axetal.

Các hợp chất có công thức A có thể thu được bằng cách sử dụng các điều kiện điều chế ure thông thường từ các hợp chất có công thức 34, trong đó R_3 và R_4 là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA) như phản ứng với 1,1'-carbonyldiimidazole trong sự có mặt của bazơ thích hợp, như DIPEA, sử dụng DCM làm dung môi, tiếp theo là phản ứng của R_1 tương ứng, sử dụng dung môi thích hợp, như DCM, ví dụ ở nhiệt độ trong phòng. Tốt hơn là, hợp chất có công

thức $R_1-C(O)Cl$ được cho vào dung dịch đã được làm lạnh chứa hợp chất có công thức 34 và DMAP trong pyridin/DCM, và sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến $50^\circ C$ qua đêm.



Các hợp chất có công thức (Ic-i), mà là các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) trong đó A_1 là CH, A_2 là N, R_2 là Ar là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano, R_{12} được chọn từ hydro và metyl, và R_{13} là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), có thể được điều chế theo quy trình ở sơ đồ 2.

Các hợp chất có công thức (Ic-i) có thể thu được bằng cách khử nhóm nitro thành nhóm amin của hợp chất có công thức 29, trong đó R_3 và R_4 độc lập

được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano và R_{12} được chọn từ hydro và metyl, và Ar là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), bằng cách sử dụng chất khử thích hợp, sau đó là phản ứng với chất phản ứng thích hợp để đưa nhóm L_1-R_1 , trong đó L_1 và R_1 là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA) vào. Ví dụ, hợp chất có công thức 29 có thể được cho phản ứng với sắt trong amoni clorua trong dung môi thích hợp như EtOH và nước, ở nhiệt độ cao. Sau phản ứng này có thể là phản ứng với $R_1(L_1)Cl$, trong đó L_1 và R_1 là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), trong sự có mặt của bazơ thích hợp, trong dung môi thích hợp, như DCM:pyridin, trong đó pyridin là cả đồng dung môi và bazơ, hoặc sử dụng bazơ như Et_3N trong dung môi thích hợp, như 1,2-dicloetan.

Ví dụ, nếu $R_1(L_1)Cl$ là $R_1C(O)Cl$, trong đó R_1 là như được định nghĩa đối với công thức (I) hoặc (IA), phản ứng có thể được thực hiện trong bazơ thích hợp như dimetylaminopyridin trong pyridin, trong dung môi thích hợp như DCM, ở nhiệt độ cao, hoặc theo cách khác hợp chất có thể được cho phản ứng với triphosgen trong dung môi thích hợp như 1,2-dicloetan, tiếp theo là phản ứng với R_1-H , ví dụ pyrrolidin, trong sự có mặt của bazơ thích hợp như Et_3N .

$R_1(L_1)Cl$ có thể có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường, ví dụ từ $R_1C(O)OH$, mà đến lượt mình lại có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.

Các hợp chất có công thức 29 có thể thu được từ phản ứng kết hợp giữa các hợp chất có công thức 27, trong đó R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano và R_{12} được chọn từ hydro và metyl, và các hợp chất R_2-Y .

Các hợp chất có công thức (29), trong đó R_2 là Ar, C_4-C_7 heteroxycloalkyl, C_5-C_7 heteroxycloalkenyl, $NR_{5a}R_{5b}$ hoặc X, có thể thu được bằng phản ứng giữa các hợp chất có công thức (27), với R_2-Y , trong đó R_2 là Ar, C_4-C_7 heteroxycloalkyl, C_5-C_7 heteroxycloalkenyl $NR_{5a}R_{5b}$ hoặc X, và Y là hydro hoặc axit boronic hoặc este, ví dụ tetrafloroborat.

Ví dụ, nếu R_2 -Y là este Ar-boronic, phản ứng có thể diễn ra trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ chất xúc tác paladi như tetrakis (triphenylphosphin)paladi với bazơ thích hợp, như natri cacbonat trong dung môi thích hợp, như DMF và nước, ở nhiệt độ cao.

Ví dụ, nếu R_2 -Y là morpholin, pyrrolidin hoặc piperidin (Y là hydro), phản ứng có thể được thực hiện bằng cách siêu âm hoặc trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Ví dụ, nếu R_2 -Y là $HNR_{5a}R_{5b}$, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phản ứng kết hợp trong sự có mặt của tác nhân paladi như tris(dibenzylidenexeton)-dipaladi (0) và bazơ thích hợp, như lithi bis(trimethylsilyl)amit và phối tử thích hợp, ví dụ paladi(ii) phenetylamin clorua.

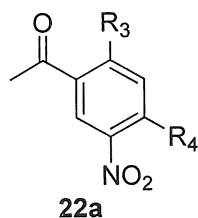
Ví dụ, nếu R_2 -Y là X-H, phản ứng với hợp chất có công thức 27 có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp trong sự có mặt của tác nhân paladi thích hợp, như paladi axetat.

Các hợp chất có công thức 27 có thể thu được từ các hợp chất có công thức 26, trong đó R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano và R_{12} được chọn từ hydro và metyl, bằng cách xử lý các hợp chất có công thức 26 với chất phản ứng brom hóa thích hợp như brom trong axit axetic, trong sự có mặt của chất xúc tác như natri axetat, hoặc tương tự xử lý bằng tác nhân clo hóa thích hợp, hoặc tác nhân iốt hóa thích hợp, nếu muốn.

Các hợp chất có công thức 26 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 24, trong đó R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano và R_{12} được chọn từ hydro và metyl. Các hợp chất có công thức 24 có thể được cho phản ứng với 2-brom-1,1-diethoxy-etan (hợp chất 25) trong sự có mặt của axit thích hợp như HBr, trong dung môi thích hợp như etanol, ở nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức 24, trong đó R_{12} là hydro, có thể thu được bằng phản ứng giữa các hợp chất có công thức 22, trong đó R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, metyl, metoxy và xyano, và hợp chất 23.

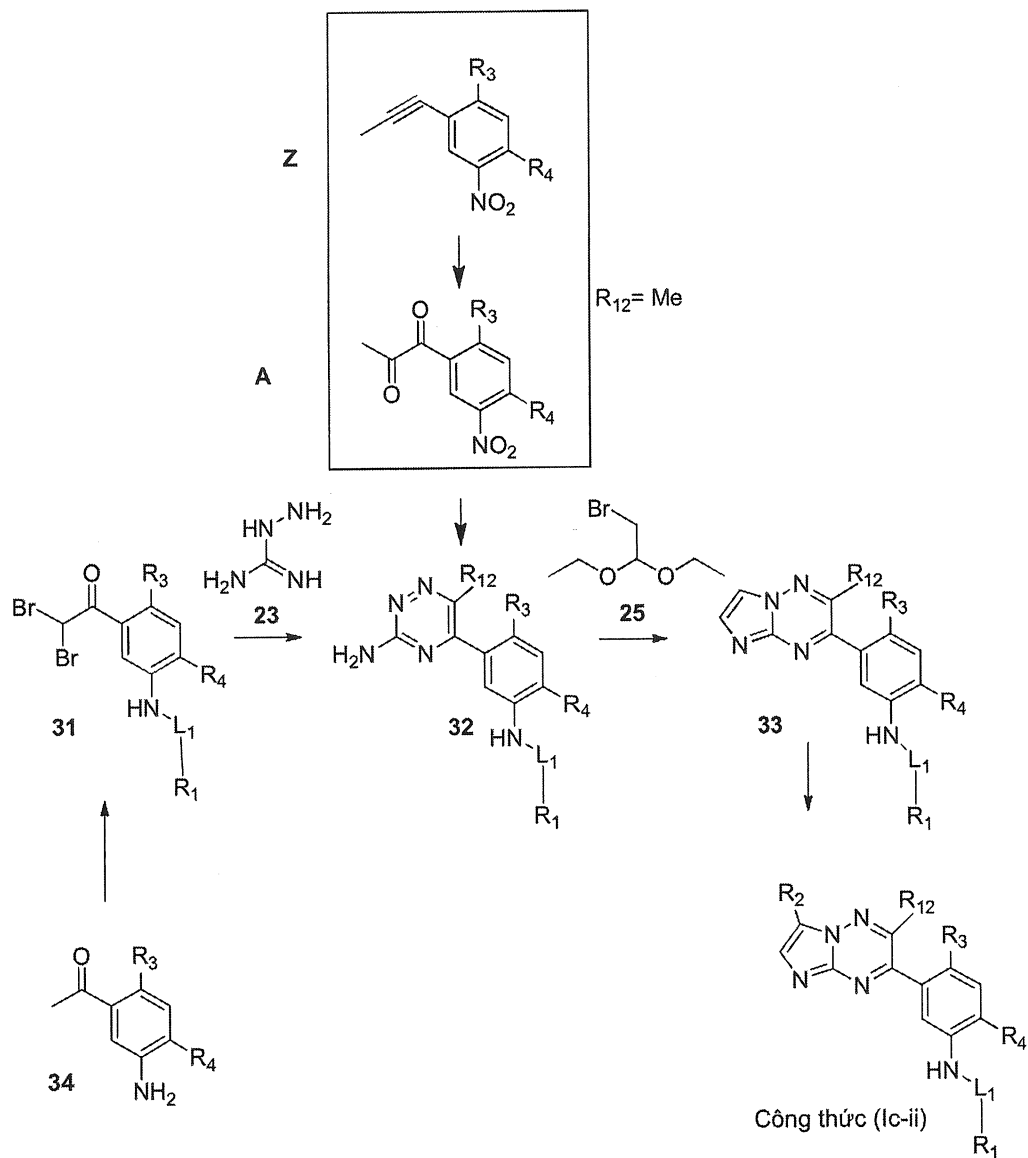
Các hợp chất có công thức 22 có thể là bán sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình thông thường. Ví dụ, các hợp chất có công thức 22, trong đó R_3 hoặc R_4 được chọn từ brom, methyl, metoxy và xyano có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức 22a, bằng phản ứng dibrom hóa theo K., Shoji et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1987, 60(7), 2667.



Các hợp chất có công thức 24, trong đó R_{12} là methyl, có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức A, trong đó R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, methyl, metoxy và xyano. Hợp chất 23 có thể được cho phản ứng với các hợp chất có công thức A trong dung môi thích hợp, ví dụ EtOH và nước, ví dụ như được mô tả bởi Jonge, I. de et al., *Australian Journal of Chemistry*, 1987, 40 (12), 1979 – 1988.

Các hợp chất có công thức A có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức Z, trong đó R_3 và R_4 độc lập được chọn từ hydro, methyl, metoxy và xyano, ví dụ bằng cách xử lý các hợp chất có công thức Z bằng natri periodat, trong sự có mặt của chất xúc tác như $C_{31}H_{29}Br_2N_3Ru \cdot CH_2Cl_2$, trong dung môi thích hợp như nước và acetonitrile, ví dụ như được mô tả trong Bera, J.K. et al, *Journal of the American Chemical Society*, 2014 , 136 (40), 13987–13990.

Các hợp chất có công thức Z có thể có bán sẵn trên thị trường hoặc được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình thông thường.



Sơ đồ 3

Các hợp chất có công thức (Ic-ii), mà là các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) trong đó A_1 là CH, A_2 là N, và R_2 , R_3 , R_4 , R_{12} và R_{13} là như được định nghĩa đối với (I) hoặc (IA), có thể được điều chế theo quy trình ở sơ đồ 3.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng sơ đồ 3 chủ yếu mô tả các bước tổng hợp tương tự như các bước ở sơ đồ 2, theo thứ tự khác, và do đó các điều kiện phản ứng tương tự có thể được sử dụng cho mỗi trong số các bước tổng hợp tương đương của sơ đồ 3 như được phác họa trên sơ đồ 2.

Các hợp chất có công thức 32, trong đó R_{12} là halo, có thể được điều chế bằng phản ứng halogen hóa các hợp chất có công thức 32, trong đó R_{12} là hydro. Ví dụ, để điều chế các hợp chất có công thức 32, trong đó R_{12} là Br, phản ứng brom hóa có thể được thực hiện bằng cách điều chế tác nhân brom hóa như N-bromosuccinamit, trong dung môi thích hợp, như DMF.

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ mà có thể được sử dụng trong các phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này và các cách loại bỏ chúng có thể tìm được trong tài liệu: T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn nguyên văn liên quan đến các quy trình như vậy.

Đối với phản ứng hoặc quy trình bất kỳ trong số các phản ứng hoặc quy trình được mô tả trên đây, các phương pháp gia nhiệt và làm lạnh thông thường có thể được sử dụng, ví dụ bồn dầu điều nhiệt hoặc khối nóng điều nhiệt, và bồn nước đá/muối hoặc bồn đá khô/axeton tương ứng. Các phương pháp tách thông thường, ví dụ chiết từ hoặc vào các dung môi nước hoặc không phải hệ nước có thể được sử dụng. Các phương pháp thông thường để làm khô dung môi hữu cơ, dung dịch hoặc chất chiết, như lắc với magie sulphat khan, hoặc natri sulphat khan, hoặc cho đi qua thủy tinh kỵ nước, có thể được sử dụng. Các phương pháp tinh chế thông thường, ví dụ kết tinh và sắc ký, ví dụ sắc ký silica hoặc sắc ký pha đảo, có thể được sử dụng nếu cần. Quá trình kết tinh có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thông thường như etyl axetat, metanol, etanol, hoặc butanol, hoặc hỗn hợp trong nước của chúng. Cần phải hiểu rằng thông thường thời gian và nhiệt độ phản ứng cụ thể có thể được xác định bằng các kỹ thuật kiểm soát phản ứng, ví dụ sắc ký lớp mỏng và LC-MS.

Các dạng đồng phân riêng rẽ của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng các chất đồng phân riêng rẽ bằng cách sử dụng các quy trình thông thường như kết tinh phân đoạn của các chất dẫn xuất đồng phân phi đối hình hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao không đối xứng (chiral high performance liquid chromatography - chiral HPLC).

Hóa lập thể tuyệt đối của các hợp chất có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường, như phương pháp kết tinh bằng tia X.

Phương pháp sử dụng

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng việc tham chiếu đến điều trị trong bản mô tả này đề cập đến việc điều trị các tình trạng đã được xác lập. Tuy nhiên, các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) và các muối dược dụng của nó cũng có thể, tùy thuộc vào tình trạng, là hữu ích trong việc phòng ngừa (dự phòng) các bệnh nhất định. Do đó, theo một ví dụ, việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh được mô tả. Theo một ví dụ khác, việc điều trị bệnh được mô tả. Theo ví dụ khác, việc phòng ngừa bệnh được mô tả.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị bệnh.

Cần phải hiểu rằng, khi hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng để chữa bệnh, nó được sử dụng như là hoạt chất trị liệu.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh Chagas. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania nội tạng. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh Chagas. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng, phương pháp này bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania nội tạng, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh Chagas, phương pháp này bao gồm

cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh Chagas. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm

ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh Chagas. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh Chagas, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm

ký sinh trùng leishmania, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng, phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm và dạng bào chế

Trong khi có thể là, để sử dụng trong các phương pháp của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng ở dạng nguyên khối, thông thường tốt hơn nếu nó là hoạt chất trong được phẩm, ví dụ, trong đó chất này kết hợp với ít nhất là một chất mang được dụng được chọn phù hợp với đường sử dụng dự tính và thực hành được tiêu chuẩn.

Thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ chất pha loãng, tá dược, và/hoặc chất dẫn thuốc mà hoạt chất được sử dụng cùng. Các được phẩm theo sáng chế có thể chứa các tổ hợp gồm nhiều hơn một chất mang. Các chất mang dùng cho được phẩm như vậy có thể là các chất lỏng tiệt trùng, như nước, dung dịch nước muối, các dung dịch dextroza hệ nước, các dung dịch glyxerol hệ nước, và các dầu, bao gồm các dầu có nguồn gốc từ dầu thô, động vật, thực vật hoặc tổng hợp, như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu vừng và tương tự. Tốt hơn là, nước hoặc dung dịch nước muối hệ nước và các dung dịch dextroza và glyxerol hệ nước được sử dụng làm các chất mang, cụ thể là dùng cho các dung dịch tiêm. Các chất mang dùng cho được phẩm thích hợp được mô tả trong tài liệu: “Remington’s Pharmaceutical Sciences” của E.W. Martin, 18th Edition. Việc lựa chọn chất mang dùng cho được phẩm có thể được chọn theo đường sử dụng dự tính và thực hành được tiêu chuẩn. Ngoài chất mang, các được phẩm có thể bao gồm (các) chất độn, (các) chất làm trơn, (các) chất tạo huyền phù, (các) chất phủ và/hoặc (các) chất pha loãng thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ "dược dụng", như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các muối, các thực thể phân tử và các thành phần của chế phẩm mà thông thường có thể chịu được về mặt sinh lý và nói chung không gây ra các phản ứng bất lợi khi được sử dụng cho động vật có vú (chẳng hạn như người). Thích hợp là, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là được phê chuẩn bởi cơ quan điều tiết của liên bang hoặc chính phủ để sử dụng cho động vật có vú, và cụ thể hơn là cho người, hoặc được liệt kê trong dược điển Hoa Kỳ hoặc các tài liệu đã được thừa nhận rộng rãi khác, ví dụ tài liệu: the International Union of Pure và Applied Chemistry (IUPAC) Handbook of Pharmaceutical Salts, 2011 Edition.

“Tá dược dược dụng” có nghĩa là tá dược mà là hữu ích trong bào chế dược phẩm mà nói chung là an toàn, không độc và không có tác dụng sinh lý hoặc tác dụng khác đáng kể, và bao gồm tá dược mà là khả dụng để sử dụng cho thú y cũng như sử dụng trong dược phẩm dùng cho người. “Tá dược dược dụng” như được sử dụng trong đơn này bao gồm một hoặc nhiều hơn một tá dược như vậy.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng theo đường thuận tiện bất kỳ để dùng trong thuốc thú y hoặc thuốc cho người, tương tự với chế phẩm kháng khuẩn, như thuốc kháng lao, hoặc chế phẩm chứa thuốc chống sốt rét.

Thông thường, các hợp chất theo sáng chế sẽ, nhưng không nhất thiết, được bào chế thành các dược phẩm trước khi sử dụng cho bệnh nhân. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, cùng với ít nhất là một chất mang dược dụng. Chất mang phải là “khả dụng” với nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không độc đối với đối tượng sử dụng thuốc.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Các lượng hữu hiệu điều trị sẽ phụ thuộc vào tuổi và tình trạng sinh lý chung của đối tượng, đường dùng và dược phẩm được sử dụng. Thông thường, các liều trị liệu sẽ nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 mg/ngày, ví dụ nằm trong khoảng từ 500 đến 2000 mg/ngày. Liều hằng ngày được sử dụng để điều trị cho người sẽ nằm trong khoảng từ 1 đến 2000mg, mà có thể được sử dụng theo một hoặc hai liều hằng ngày, ví dụ, tùy thuộc vào đường dùng và tình trạng của đối tượng. Nếu chế phẩm bao gồm các đơn vị liều, thì mỗi đơn vị sẽ chứa 1mg đến 2g hoạt chất. Nếu dạng liều lượng là viên nén thì thích hợp là tổng trọng lượng của viên nén là 1000mg hoặc thấp hơn.

Nói chung, liều thích hợp cho động vật sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 50 15 mg/kg thể trọng mỗi ngày, hợp chất thường được sử dụng một cách thuận tiện ở dạng liều lượng; ví dụ chứa 0,01 đến 50mg/kg hoạt chất. Các liều lượng này tính theo bò sữa trung bình có trọng lượng từ khoảng 20kg đến 1500kg, cụ thể hơn là từ 600kg đến 800kg.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) hoặc muối dược dụng của nó.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó cùng với ít nhất là một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, và (b) tá dược dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa a) N-(4-fluor-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid hoặc muối được dụng của nó, và b) tá được dụng.

Cần phải hiểu rằng các được phẩm để sử dụng theo sáng chế có thể là ở dạng hỗn dịch, viên nang hoặc viên nén để dùng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, hít, dưới lưỡi, khu trú, cấy ghép, trong mũi hoặc dùng đường tiêu hóa (hoặc dùng qua niêm mạc khác), mà có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều (ít nhất là một) chất mang hoặc tá được dụng. Theo một khía cạnh, được phẩm được bào chế để dùng đường miệng.

Các được phẩm theo sáng chế bao gồm các được phẩm ở dạng được làm thích ứng để dùng đường miệng cho động vật có vú kể cả người.

Các được phẩm theo sáng chế bao gồm các được phẩm ở dạng được làm thích ứng để dùng đường miệng và có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania nội tạng, ở động vật có vú kể cả người.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho các ứng dụng giải phóng trung bình, chậm, thay đổi, kéo dài, xung hoặc có kiểm soát.

Chế phẩm có thể được bào chế để sử dụng theo đường thuận tiện bất kỳ. Để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ bệnh Chagas, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở người, bệnh nhiễm ký sinh trùng trypanosomia châu Phi ở động vật hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania, cụ thể là bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmaniasis nội tạng, được phẩm có thể ở dạng viên nén, viên nang, bột, hạt, viên ngậm, sol khí hoặc chế phẩm lỏng, để sử dụng đường miệng.

Viên nén và viên nang để dùng đường miệng có thể ở dạng liều đơn vị, và có thể chứa các tá được thông thường như các chất kết dính, ví dụ sirô, nhựa

keo, gelatin, sorbitol, nhựa tragacanth, hoặc polyvinylpyrrolidon; các chất độn, ví dụ lactoza, đường, tinh bột ngô, canxi phosphat, sorbitol hoặc glyxin; các chất làm trơn trợ nén, ví dụ magiê stearat, bột talc, polyetylen glycol hoặc silica; các chất gây rã, ví dụ tinh bột khoai tây; hoặc các chất tạo ẩm khả dụng như natri lauryl sulphat. Viên nén có thể được bao theo các phương pháp đã biết trong thực hành dược thông thường. Các chế phẩm lỏng dùng đường miệng có thể ở dạng, ví dụ, các hỗn dịch hệ nước hoặc hệ dầu, các dung dịch, nhũ tương, sirô hoặc cồn ngọt, hoặc có thể được trình bày ở dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên bằng nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng như vậy có thể chứa các tá dược thông thường, như các chất tạo huyền phù, ví dụ sorbitol, metyl xenluloza, glucoza sirô, gelatin, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, nhôm stearat gel hoặc chất béo ăn được đã được hydro hóa, các chất tạo nhũ tương, ví dụ lexithin, sorbitan monooleat, hoặc nhựa keo; các chất dẫn thuốc không chứa nước (mà có thể bao gồm các dầu ăn được), ví dụ dầu cọ, các este chứa dầu như glyxerin, propylen glycol, hoặc rượu etylic; các chất bảo quản, ví dụ metyl hoặc propyl *p*-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic, và, nếu muốn, các chất tạo mùi và các chất tạo màu thông thường.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, có thể là thuốc điều trị duy nhất trong chế phẩm theo sáng chế, hoặc nó có thể có mặt trong chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều (ít nhất là một) thuốc điều trị bổ sung.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm (a) hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, và (b) ít nhất là một thuốc điều trị bổ sung. Tổ hợp này còn tùy ý bao gồm ít nhất là một chất mang dược dụng. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối dược dụng của nó, cùng với ít nhất là một chất mang dược dụng và một hoặc nhiều (ít nhất là một) thuốc điều trị bổ sung.

Các ví dụ về một hoặc nhiều (ít nhất là một) thuốc điều trị bổ sung nêu trên là các thuốc chống leishmania, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, miltefosin, paromomycin, natri stibugluconat, meglumin antimoniat, amphotericin B deoxycholat hoặc liposomal amphotericin B. Theo một khía cạnh của sáng chế, để điều trị đường miệng, thuốc điều trị bổ sung là miltefosin. Hóa liệu pháp như vậy được xác định bởi quyết định của bác sĩ điều trị bằng cách sử dụng các tổ hợp được chất được ưu tiên. Ngoài các thuốc nêu trên, các chất trị liệu chống leishmania trong tương lai mới phát triển từ các nghiên cứu lâm sàng cũng có thể được sử dụng làm một hoặc nhiều (ít nhất là một) thuốc điều trị bổ sung kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc (IA).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều (ít nhất là một) thuốc điều trị bổ sung, như thuốc chống bệnh nhiễm ký sinh trùng, thuốc chống AIDS hoặc thuốc chống virus HIV, hoặc thuốc chống vi khuẩn lao TB.

Theo một khía cạnh khác, một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung là, ví dụ, thuốc hữu ích để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật có vú, các vaccin trị liệu, các thuốc chống vi khuẩn lao TB và/hoặc các thuốc điều trị HIV / AIDS.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, và (các) thuốc điều trị khác có thể được sử dụng kết hợp bằng cách dùng đồng thời trong được phẩm duy nhất chứa cả hai loại được chất. Theo cách khác, tổ hợp này có thể được sử dụng một cách riêng rẽ trong các được phẩm riêng rẽ, mỗi được phẩm chứa một trong số các được chất theo cách tuần tự, trong đó, ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó được sử dụng trước và tiếp theo là được chất còn lại và ngược lại. Việc sử dụng tuần tự như vậy có thể là gần nhau về mặt thời gian (chẳng hạn, một cách đồng thời) hoặc xa nhau về mặt thời gian. Ví dụ, sử dụng được chất còn lại sau khi sử dụng được chất thứ nhất từ vài phút đến nhiều phút, và sử dụng được chất còn lại sau khi sử dụng được chất thứ nhất từ vài giờ đến vài ngày là nằm trong phạm vi của sáng

chế, trong đó khoảng thời gian này là không bị giới hạn. Ví dụ, một dược chất có thể được sử dụng một lần một ngày, và dược chất còn lại có thể được sử dụng 2 hoặc 3 lần một ngày, hoặc dược chất còn lại có thể được sử dụng một lần một tuần, và dược chất còn lại có thể được sử dụng một lần một ngày.

Khi việc sử dụng là theo tuần tự, hợp chất theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều (ít nhất một) thuốc điều trị bổ sung có thể được sử dụng trước. Khi việc sử dụng là đồng thời, tổ hợp có thể được sử dụng trong cùng một dược phẩm hoặc trong các dược phẩm khác nhau. Khi được kết hợp trong cùng một chế phẩm, cần phải hiểu rằng hợp chất và các dược chất phải là ổn định và tương thích với nhau và các hợp phần khác của chế phẩm. Khi được bào chế riêng rẽ, chúng có thể được cung cấp trong chế phẩm thuận tiện bất kỳ, thuận tiện là theo cách mà đã biết đối với các hợp chất như vậy trong lĩnh vực này.

Trong quá trình điều trị, cần phải hiểu rằng việc sử dụng mỗi dược chất của tổ hợp có thể được lặp lại một hoặc nhiều (ít nhất là một) lần.

Ngoài ra, các dược chất có thể được sử dụng theo cùng một dạng hoặc theo các dạng liều lượng khác nhau, chẳng hạn, một chất có thể được sử dụng khu trú và hợp chất còn lại có thể được dùng đường miệng. Thích hợp là, cả hai dược chất đều được dùng đường miệng.

Các tổ hợp có thể được trình bày ở dạng kit tổ hợp. Thuật ngữ “kit tổ hợp” hoặc “kit thành phần” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là dược phẩm hoặc chế phẩm mà được sử dụng để dùng cho tổ hợp theo sáng chế. Nếu các dược chất của tổ hợp được dùng đồng thời, kit tổ hợp có thể chứa các dược chất trong một dược phẩm duy nhất, như viên nén, hoặc trong các dược phẩm riêng rẽ. Nếu các dược chất không được dùng đồng thời, kit tổ hợp sẽ chứa từng dược chất trong các dược phẩm riêng rẽ trong một bao gói duy nhất hoặc các dược phẩm riêng rẽ trong các bao gói riêng rẽ. Kit tổ hợp cũng có thể được cung cấp hướng dẫn, như hướng dẫn về liều lượng và cách sử dụng. Hướng dẫn về liều lượng và cách sử dụng như vậy có thể là loại được cung cấp

cho bác sĩ, ví dụ bằng nhãn sản phẩm thuốc, hoặc chúng có thể là loại được cung cấp bởi bác sĩ, như hướng dẫn cho người bệnh.

Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều (ít nhất là một) thuốc điều trị bổ sung là vắc xin trị liệu. Do đó, hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với việc tiêm vắc xin chống nhiễm ký sinh trùng. Các vắc xin phòng bệnh nhiễm ký sinh trùng leishmania dùng cho thú y hiện hành bao gồm CaniLeish và Leishmune.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó, có thể i) được sử dụng cho đối tượng mà đã được tiêm vắc xin chống bệnh nhiễm ký sinh trùng từ trước; ii) được sử dụng cho đối tượng mà được tiêm vắc xin chống bệnh nhiễm ký sinh trùng sau; hoặc iii) có thể được đồng sử dụng với vắc xin chống bệnh nhiễm ký sinh trùng, hoặc sử dụng hợp chất theo sáng chế và vắc xin cùng nhau theo cùng một dạng liều lượng hoặc sử dụng đồng thời hợp chất theo sáng chế và vắc xin theo các dạng liều lượng riêng biệt.

Nếu hợp chất có công thức (I) hoặc (IA), hoặc muối được dụng của nó được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều (ít nhất một) thuốc điều trị bổ sung, liều lượng của hợp chất hoặc được chất có thể khác với liều lượng khi hợp chất hoặc được chất được sử dụng một mình. Liều lượng thích hợp sẽ được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cần phải hiểu rằng lượng hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều (ít nhất một) thuốc điều trị bổ sung cần thiết để sử dụng trong quá trình điều trị sẽ thay đổi theo bản chất của tình trạng bệnh được điều trị và độ tuổi và tình trạng của người bệnh và rất cuộc sẽ tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ điều trị hoặc bác sĩ thú y.

Các chữ viết tắt

Trong việc mô tả sáng chế, các nguyên tố hóa học được xác định theo bảng tuần hoàn các nguyên tố. Các chữ viết tắt và các ký hiệu được sử dụng ở đây là tuân theo cách sử dụng thông thường của các chữ viết tắt và các ký hiệu này của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học. Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong bản mô tả này:

EtOAc	Etyl axetat
AIDS	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
approx.	khoảng
Bt	1, 2, 3-Benzotriazole
CDCl ₃	cloroform được đơtori hóa
CLND	Dò Nitơ hóa huỳnh quang (ChemiLuminescent Nitrogen Detection)
CO ₂	Cacbon dioxit
Cy	Xyclohexan
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindol
DAST	Diethylaminosulfur triflorua
DCE	1,2- dicloetan
DCM	Diclometan
DIPEA	Diisopropyletylamin
DMAP	dimetylaminopyridin
DME	1,2-Dimetoxyetan
DMEM	môi trường Eagle được cải biến bởi Dulbeco
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DMSO-d ₆	dimetylsulfoxit được đơtori hóa
Et ₂ O	Dietyl ete
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
FBS	huyết thanh bào thai bò

g	gam
GFP	Protein huỳnh quang xanh
h	giờ
H ₂ O	nước
HCl	Axit clohydric
HEPES	axit 2-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]etansulfonic
HIV	Virut gây suy giảm miễn dịch ở người
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
Hz	hertz
KOH	kali hydroxit
L	lit
LCMS	sắc ký lỏng/khối phổ
M	mol
MeCN	Axetonitril
MEM	2-metoxyetoxy metyl
MeOH	Metanol
min	phút
mL	Mililit
mmol	milimol
nM	nanomol
μM	micromol
MS	Khối phổ
N	Nồng độ thông thường
NaOH	Natri hydroxit

NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
PBS	Nước muối đệm phosphat
PBS-A	albumin huyết thanh bò
Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]diclopaladi(II), phức chất với diclometan
PMA	Phorbol 12-myristat 13-axetat
RB	có đáy tròn
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
rt/RT	nhiệt độ trong phòng
SM	chất ban đầu
SNAP	hộp sắc ký nhanh Biotage®
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
THP-1	dòng tế bào bệnh bạch cầu đơn bào cấp tính ở người
TLC	Sắc ký lớp mỏng
UPLC	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế, như là hướng dẫn để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này điều chế và sử dụng các hợp chất, chế phẩm, và các phương pháp của sáng chế. Trong khi các phương pháp cụ thể của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các sự thay đổi và mô phỏng có thể được tạo ra. Việc viện dẫn đến các quy trình điều chế được thực hiện theo cách tương tự với hoặc bằng phương pháp thông thường của các quy trình điều chế khác có thể bao gồm các sự thay đổi về

các thông số thông thường như thời gian, nhiệt độ, điều kiện phản ứng, các thay đổi nhỏ về lượng chất phản ứng, v.v.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H NMR) được ghi, và độ dịch chuyển hóa học được báo cáo theo phần triệu (ppm) trong vùng từ trường thấp từ chất chuẩn nội tetrametylsilan (TMS). Các chữ viết tắt đối với dữ liệu NMR là như sau: s = singlet (vạch đơn), d = doublet (vạch đôi), t = triplet (vạch ba), q = quartet (vạch bốn), m = multiplet (vạch bội), dd = doublet of doublets (vạch đôi kép), dt = doublet of triplets (vạch ba kép), app = apparent (biểu kiến), br = broad (vạch rộng). Khối phổ thu được bằng cách sử dụng kỹ thuật ion hóa điện tử phun (ES). Tất cả các nhiệt độ đều được báo cáo theo độ C.

Các phản ứng bao gồm các hydrua kim loại (kể cả natri hydrua) và các thuốc thử kim loại hữu cơ được tiến hành trong môi trường argon hoặc nitơ trừ phi có quy định khác.

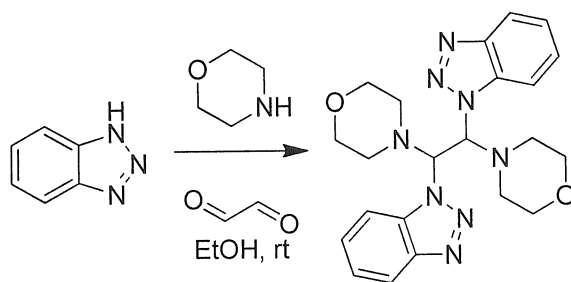
Đối với các chất trung gian và các ví dụ sau đây, nếu hóa lập thể tương đối của hợp chất được định danh, thì nó được biểu thị trong cả tên lẫn cấu tạo của hợp chất.

Đối với một số chất trung gian và ví dụ sau đây, các vật liệu ban đầu được xác định bằng cách dẫn chiếu tới số chất trung gian hoặc ví dụ. Điều này không có nghĩa là vật liệu thực sự (hoặc “mẻ”) thu được từ chất trung gian hoặc ví dụ cụ thể bất kỳ là nhất thiết được sử dụng trong bước tiếp theo được minh họa ở đây, mà được sử dụng như là một cách viết nhanh để biểu thị tên hợp chất tương ứng.

Tên của các chất trung gian và các ví dụ thu được bằng cách sử dụng chương trình đặt tên hợp chất trong “ChemBioDraw Ultra v12” hoặc “ACD Name Pro 6.02”.

Các chất trung gian

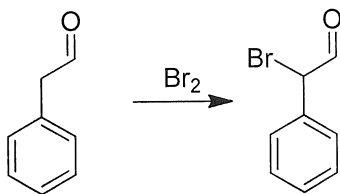
Chất trung gian 1: 1,2-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,2-dimorpholino-etan



Benzotriazole (3,5g, 29,4mmol) và morpholine (2,57 ml, 29,4mmol) được khuấy trong etanol (50 mL) ở 20°C trong 5 phút. Glyoxal (2,13g, 14,7mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và việc khuấy được tiếp tục qua đêm ở cùng nhiệt độ. Chất rắn được lọc và rửa bằng etanol để thu được 4,13g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 65%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (1H, d), 8,14 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,25 (2H, m), 6,99 (1H, s,b), 3,66 (3H, m), 3,32 (1H, s,b), 3,11 (2H, s), 2,85 (5H, m), 2,56 (4H, s,b).

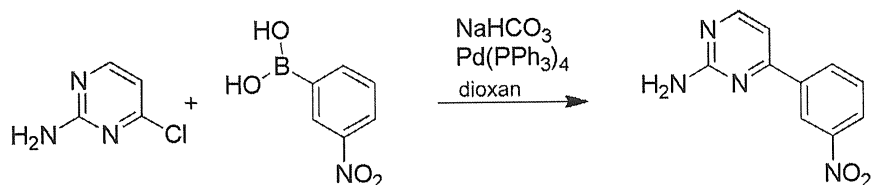
Chất trung gian 2: 2-brom-2-phenylaxetaldehyt



Dung dịch chứa phenylaxetaldehyt (1g, 8,3mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung thêm từng giọt dung dịch chứa brom (1,3g, 8,3mmol) trong DCM (3 mL) ở -10°C trong 30 phút. Dung dịch tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch nước NaHCO_3 được bổ sung vào hỗn hợp đã được làm lạnh và dung dịch này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1,8g) ở dạng chất lỏng màu xanh lá cây.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,59 (1H, d), 7,44 (5H, m), 5,28 (1H, d).

Chất trung gian 4: 4-(3-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin

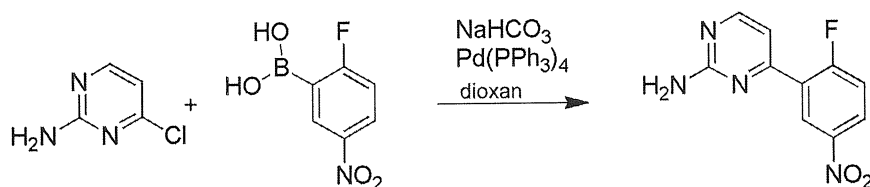


Dung dịch đã được khuấy chứa 2-amino-4-clopyrimidin (Chất trung gian 3, ALDRICH, 1,0g, 7,75mmol) và axit 3-nitrophenylboronic (ALDRICH, 1,2g, 7,75mmol) trong 1,4-dioxan (50mL) và NaHCO₃ bão hòa (12,5mL) được khử khí trong 10 phút bằng nitơ. Tiếp đó, bổ sung Pd(PPh₃)₄ (ALDRICH, 0,447g, 0,38mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng rồi được rót lên nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phép sắc ký nhanh chất cặn (SNAP 55 KP-NH, 100% DCM) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5g, hiệu suất 93%) ở dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,92 (1H, m), 8,51 (1H, dt), 8,41 (1H, d), 8,36 (1H, ddd), 7,81 (1H, t), 7,29 (1H, d), 6,87 (2H, s, b).

m/z = 217 (M+H)

Chất trung gian 5: 4-(2-flo-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin

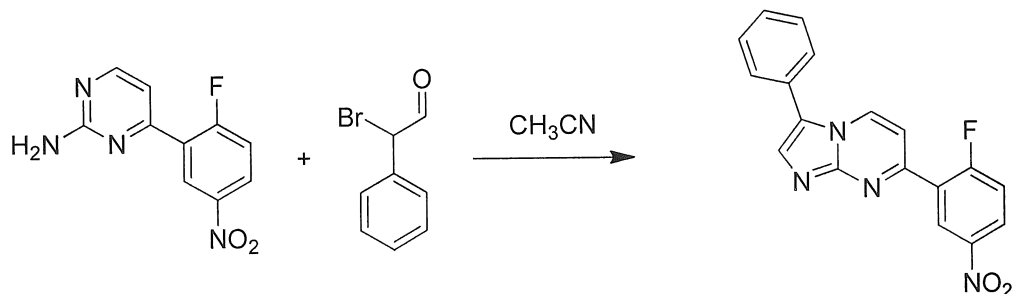


Dung dịch đã được khuấy chứa 2-amino-4-clopyrimidin (ALDRICH, 2,0g, 15,43mmol) và axit 2-flo-5-nitrophenyl)boronic (ALFA AESAR, 2,8g, 15,43mmol) trong 1,4-dioxan (100mL) và NaHCO₃ bão hòa (25mL) được khử khí trong 10 phút bằng nitơ. Tiếp đó bổ sung Pd(PPh₃)₄ (ALDRICH, 0,891g, 0,77mmol) vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng rồi được rót lên nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dưới áp

suất giảm. Phép sắc ký nhanh chất cặn (SNAP 55 KP-NH, 100% DCM) thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,4g, hiệu suất 66%) ở dạng chất rắn màu vàng.

$m/z = 235$ (M+H)

Chất trung gian 6: 7-(2-flu-5-nitrophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin



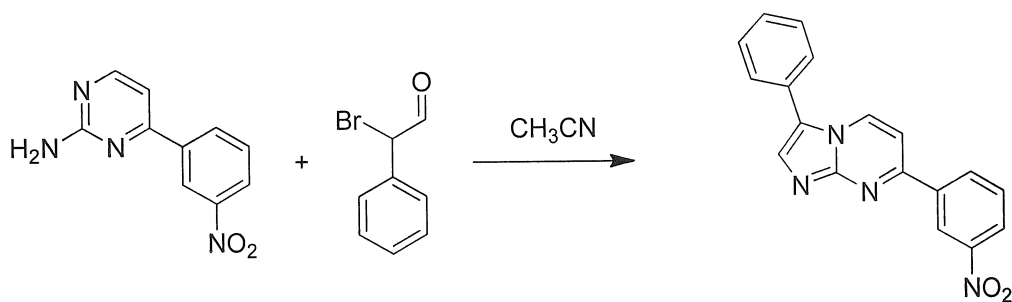
Dung dịch đã được khuấy chứa 4-(2-flu-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (Chất trung gian 5, 0,5g, 2,3mmol) trong DCE (20mL) được bổ sung thêm 2-brom-2-phenylaxetaldehyt (Chất trung gian 2, 2,3mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi dưới áp suất giảm.

Phép sắc ký chất cặn (SNAP KP-Si 50g, 100% DCM) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4g) với độ tinh khiết thấp (45% theo UPLC). Sản phẩm không tinh khiết được sắc ký đồ trên silica gel cải biến NH (SNAP 28g, Cy/DCM, 95:5 – 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu cam (0,105g, hiệu suất 13%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,20 (1H, d), 8,96 (1H, dd), 8,48 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,77 (3H, m), 7,61 (3H, m), 7,51 (1H, m).

$m/z = 335$ (M+H)

Chất trung gian 7: 7-(3-nitrophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin

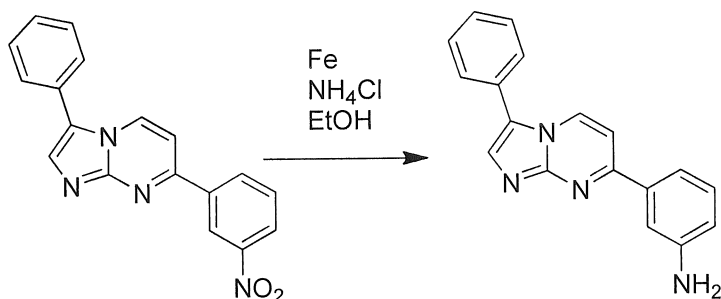


Huyền phù đã được khuấy chứa 4-(3-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (Chất trung gian 4, 0,500g, 2,31mmol) trong CH_3CN (20mL) được bổ sung thêm 2-brom-2-phenylacetaldehyt (Chất trung gian 2, 2,31mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở hồi lưu trong 3h. Việc kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng có mức chuyển hóa ~40%. Bổ sung thêm 2-brom-2-phenylacetaldehyt (2,31mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Việc kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng có mức chuyển hóa ~40%. Hỗn hợp này được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được sắc ký đồ trên silica gel cải biến NH (SNAP 55g) rửa giải bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu cam (0,165g, hiệu suất 22%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,17 (1H, d), 9,06 (1H, m), 8,73 (1H, m), 8,41 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,90 (2H, m), 7,78 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,50 (1H, m).

$m/z = 317$ (M+H)

Chất trung gian 8: 3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin



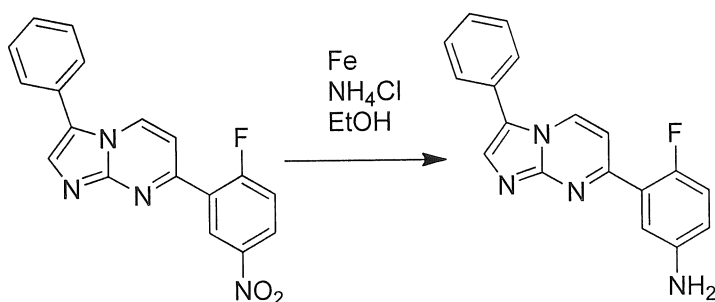
Dung dịch chứa 7-(3-nitrophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin (Chất trung gian 7, 0,165g, 0,52mmol) trong EtOH (3mL) được bổ sung thêm sắt (ALDRICH, 0,232g, 4,16mmol), tiếp theo là dung dịch chứa amoni clorua (0,111g, 2,08mmol) trong nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ

đến 75°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cho đi qua thiết bị tách pha. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,13, hiệu suất 87%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,03 (1H, d), 7,99 (1H, s), 7,73 (2H, m), 7,53 (4H, m), 7,36 (1H, m), 7,21 (2H, m), 6,76 (1H, m), 5,37 (2H, s, b)

$m/z = 287$ (M+H)

Chất trung gian 9: 4-fluoro-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin

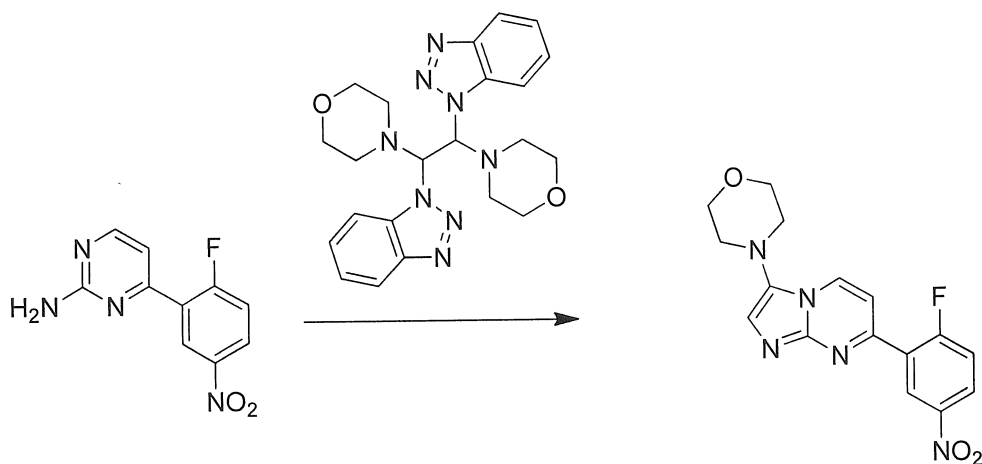


Dung dịch chứa 7-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin (Chất trung gian 6, 0,105g, 0,31mmol) trong etanol (2,5mL) được bổ sung thêm sắt (ALDRICH), tiếp theo là dung dịch chứa amoni clorua (0,066g, 1,24mmol) trong nước (0,75mL). Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến 75°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Việc kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và DCM và nước được thêm vào. Hỗn hợp này được cho đi qua thiết bị tách pha và phần hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (0,086g, hiệu suất 91%) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03 (1H, s), 7,76 (2H, m), 7,59 (2H, t), 7,48 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,74 (1H, m), 5,25 (2H, s, b)

$m/z = 305$ (M+H)

Chất trung gian 10: 4-(7-(2-fluoro-5-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholin

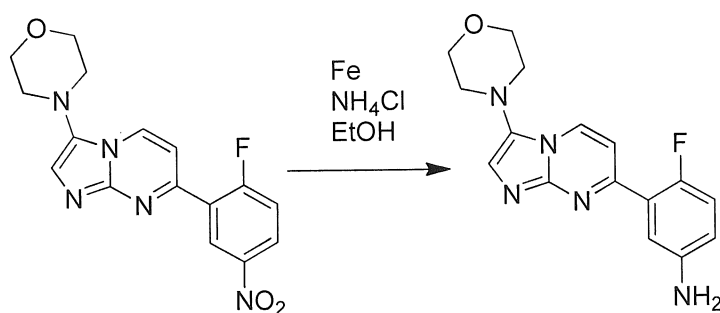


Hỗn hợp gồm 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (Chất trung gian 5, 0,5g, 2,13mmol), 1,2-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,2-dimorpholinoetan (Chất trung gian 1, 0,927g, 2,13mmol) và kẽm bromua (ALDRICH, 0,095g, 0,42mmol) được hồi lưu trong 1,2- dicloetan qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. KOH (0,12g) được bổ sung vào dung dịch này và khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, chất rắn được lọc hết và rửa bằng DCM. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phép sắc ký nhanh chất cặn (SNAP KP-Si 50g, Cy/DCM, 100:0-0:100) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, hiệu suất 10%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,90 (1H, dd), 8,85 (1H, d), 8,45 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,61 (2H, m), 3,85 (4H, m), 3,07 (4H, m).

$m/z = 344$ (M+H)

Chất trung gian 11: 4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin

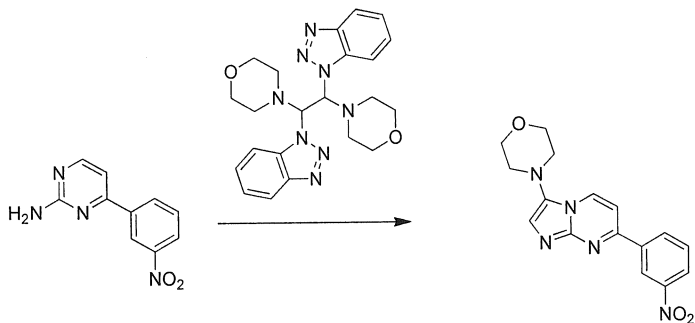


Dung dịch chứa 4-(7-(2-fluoro-5-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholin (Chất trung gian 10, 0,080g, 0,23mmol) trong etanol (2,0mL) được

bổ sung thêm sắt (ALDRICH, 0,104g, 1,8mmol), tiếp theo là dung dịch chứa amoni clorua (0,049g, 0,92mmol) trong nước (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến 75°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Việc kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và DCM và nước được thêm vào. Hỗn hợp này được cho đi qua thiết bị tách pha và phần hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất thô (0,080g) mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

$$m/z = 314 (M+H)$$

Chất trung gian 12: 4-(7-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholin



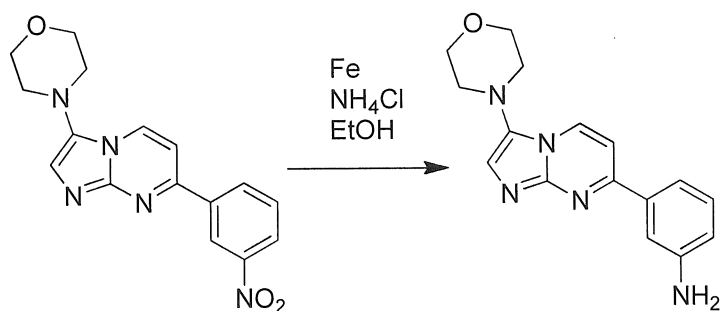
4-(3-Nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (Chất trung gian 4, 0,1g), 1,2-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,2-dimorpholinoetan (Chất trung gian 1, 0,2g) và kẽm bromua (ALDRICH, 0,01g) được tạo huyền phù trong 1,2- dicloetan (3mL) và hỗn hợp được lắc ở 100°C trong 3 giờ.

Hỗn hợp được rửa bằng nước, pha hữu cơ được làm khô và cho bay hơi.

Chất thô được tinh chế bằng cột KP-NH rửa giải bằng cyclohexan/AcOEt 1:1, tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu cam (0,07g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,99 (1H, m), 8,65 (1H, m), 8,43 (1H, d), 8,37 (1H, m), 7,73 (1H, t), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, d), 3,96 (4H, m), 3,13 (4H, m).

Chất trung gian 13: 3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin

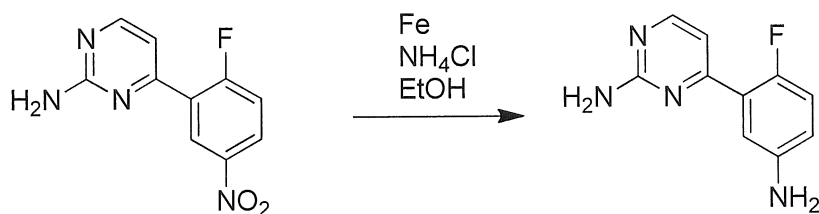


Dung dịch chứa 4-(7-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholin (Chất trung gian 12, 0,07g) trong EtOH (5mL) được bổ sung thêm sắt (ALDRICH, 0,092g), tiếp theo là dung dịch NH₄Cl bão hòa (2mL), tiếp theo hỗn hợp được hồi lưu trong 1h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc qua bánh Celite, rửa bằng MeOH; các chất bay hơi được làm bay hơi và chất cặn được pha loãng bằng AcOEt và rửa bằng nước. Các pha hữu cơ được tách, làm khô và cho bay hơi, tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,04g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (1H, d), 7,67 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,46 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,29 (1H, m), 6,83 (1H, m), 3,93 (4H, m), 3,10 (4H, m).

m/z= 296 (M+H)

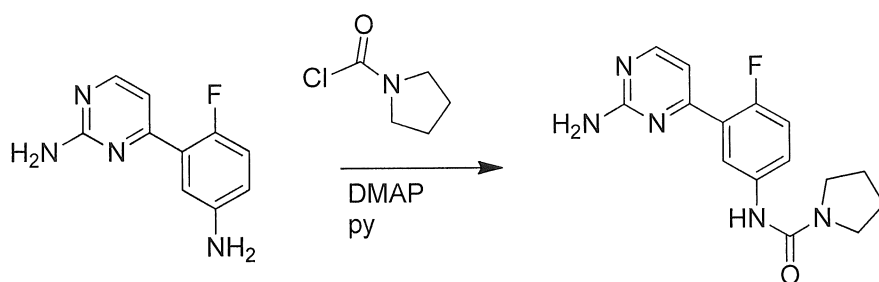
Chất trung gian 14 : 4-(5-amino-2-fluorophenyl)pyrimidin-2-amin



Dung dịch chứa amoni clorua (3,29g) trong nước (100mL) được bổ sung vào huyền phù đã được khuấy chứa bột sắt (ALDRICH, 4,40g) và 4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)pyrimidin-2-amin (Chất trung gian 5, 4,01g) trong etanol (150mL) và 1,4-dioxan (150mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (300mL) và lọc qua cuộn Celite ngấn, rửa

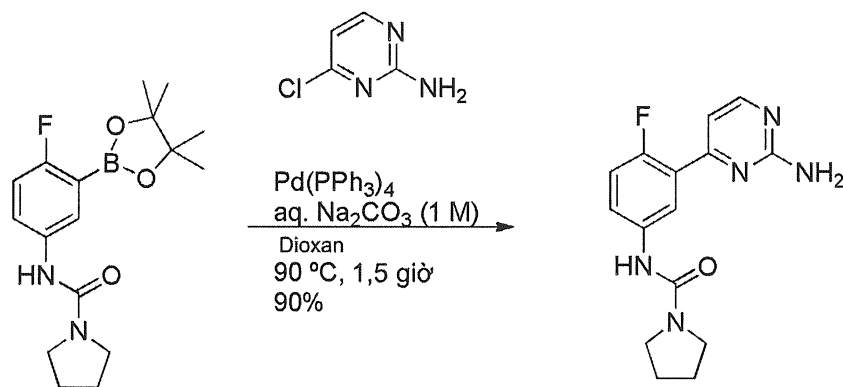
bằng EtOAc dư. Chất lọc được cho bay hơi một phần để loại bỏ dung môi hữu cơ, tiếp theo chất cặn được pha loãng bằng nước (100mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng dung dịch natri bicarbonat. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được lọc qua thủy tinh kỵ nước (thiết bị tách pha) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được sắc ký đồ trên silica gel cải biến NH (SNAP 375) rửa giải bằng EtOAc để thu được sản phẩm mong muốn (3,05g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Chất trung gian 15: N-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



Pyrrolidin-1-carbonyl clorua (ALDRICH, 1,91mL) được bổ sung vào huyền phù đã được khuấy chứa 4-(5-amino-2-flophenyl)pyrimidin-2-amin (Chất trung gian 14, 3,53g) và dimethylaminepyrimidin (0,106g) trong pyridin (10mL) và diclometan (100mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chuyển sang bình thót cổ đáy tròn có ren ở đỉnh, trong đó nó được gắn kín và gia nhiệt đến 55°C trong 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (200mL), độ pH được điều chỉnh đến pH 7 và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (4 x 250mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), lọc qua thủy tinh kỵ nước (Thiết bị tách pha) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được sắc ký đồ trên silica gel (SNAP340) rửa giải bằng gradien 30-100% hỗn hợp dung môi A trong xyclohexan, trong đó hỗn hợp dung môi A là MeOH/EtOAc 5:95, để thu được sản phẩm mong muốn (2,05g) ở dạng chất rắn màu trắng.

Theo cách khác, chất trung gian 15 có thể được điều chế theo phản ứng sau:



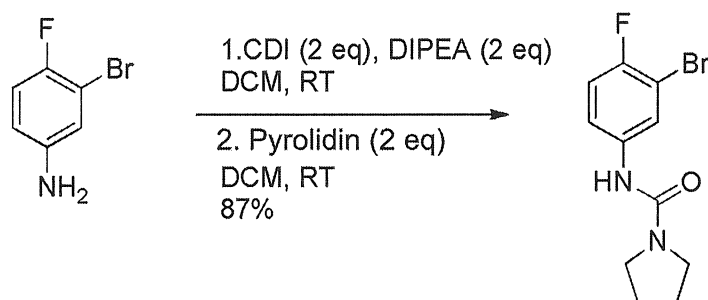
Hỗn hợp gồm 4-clopyrimidin-2-amin (1,5g, 11,58mmol), N-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit (Chất trung gian 17, 5,52g, 16,52mmol) và dung dịch nước NaHCO_3 1N (23,16mL, 23,16mmol) trong 1,4-dioxan (57,9mL) được khử khí bằng nito. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (1,338g, 1,158mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90°C trong 1,5 h.

Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bánh celite và rửa giải bằng diclometan (10x35mL). Chất lọc được rửa bằng nước (150mL), lớp chứa nước được chiết bằng diclometan (2x50mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp lại, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô thành chất bán rắn màu cam. Chất cặn được kết tủa bằng ete và chất rắn tạo thành được nghiền bằng 10% EtAcO/ Et_2O , 1:3 EtAcO/ Et_2O và 50% EtAcO/ Et_2O để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu xám (3,52g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,3- 8,30 (m, 2H), 8,04 (dd, $J=7,1, 2,8$ Hz, 1H), 7,66- 7,62 (m, 1H), 7,18 (dd, $J= 11,1, 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J= 5,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,68 (br s, 2H), 3,38- 3,34 (m, 4H), 1,87- 1,83 (m, 4H).

$m/z = 302$ (M+H)

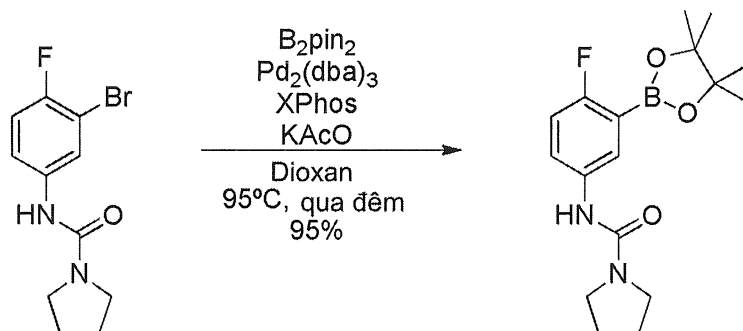
Chất trung gian 16: N-(3-brom-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



Dung dịch chứa 3-brom-4-floanilin (5g, 26,3mmol) trong diclometan (150mL) được bổ sung thêm N,N-diisopropyletylamin (9,19mL, 52,6mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (8,53g, 52,6mmol). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pyrrolidin (4,40mL, 52,6mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (được axit hóa nhẹ) được bổ sung thêm và các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan (60mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp lại, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Chất cặn được nghiền bằng dietyl ete để thu được sản phẩm mong muốn (6,57g, chất rắn màu trắng).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28 (br s, 1H), 7,93- 7,71 (m, 1H), 7,53- 7,49 (m, 1H), 7,24 (, t, *J*= 8,8 Hz, 1H), 3,36- 3,32 (m, 4H), 1,86- 1,83 (m, 4H).

Chất trung gian 17. N-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



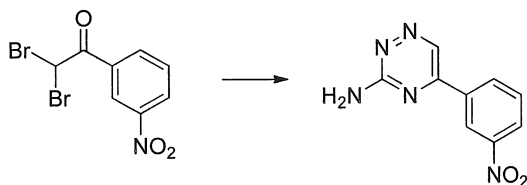
Huyền phù chứa N-(3-brom-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit (Chất trung gian 16, 5g, 17,41mmol), bis(pinacolato)diboron (6,63g, 26,1mmol) và

kali axetat (4,27g, 43,5mmol) trong 1,4-dioxan (62,4mL) được khử khí. Tiếp theo, Xphos (0,697g, 1,463mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,399g, 0,435mmol) được thêm vào. Sau hai chu trình chân không/nitơ, huyền phù này được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bánh celite, rửa giải bằng diclometan, và chất lọc được cô trong chân không để thu được chất rắn màu đỏ (12,6g). Chất cặn được nghiền bằng dietyl ete (3x10mL) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu kem (5,52g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,19 (br s, 1H), 7,75- 7,70 (m, 2H), 7,02- 6,97 (m, 1H), 3,36- 3,33 (m, 4H), 1,85- 1,82 (m, 4H), 1,29 (br s, 12H).

$m/z = 335$ (M+H)

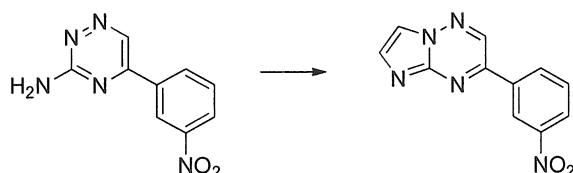
Chất trung gian 24. 5-(3-nitrophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin



Hợp chất này được điều chế theo phương pháp của Kim, Junwon và cộng sự, (*Med. Chem. Lett.*, 2012, 3(8), 678-682) từ 2,2-dibrom-1-(3-nitrophenyl)etanon (5,50g, 17,0mmol, được điều chế bằng cách dibrom hóa 3-nitrophenyletanon bán sẵn trên thị trường theo tài liệu: K., Shoji et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1987, 60(7), 2667), THF (100mL), morpholin (6,23g, 71,5mmol) và 1-aminoguanidin hydro carbonat (ALFA AESAR, 2,3g, 17,0mmol) để thu được 5-(3-nitrophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (2,11g, hiệu suất 54%) dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,39 (1H, s), 8,99 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,46 (2H, s br).

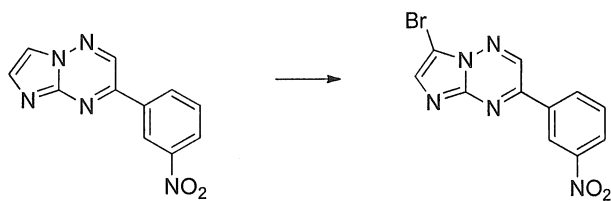
Chất trung gian 26. 3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Dung dịch đã được khuấy chứa 2-brom-1,1-diethoxy-etan (ALDRICH, 5,60g, 28,4mmol) trong HBr (dung dịch nước 48%, 0,50mL) và etanol (20mL) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ, được làm nguội, pha loãng bằng Etanol (10ml) và được bazơ hóa bằng cách bổ sung cẩn thận NaHCO₃ dạng rắn. Hỗn hợp này được lọc, rửa bằng etanol (10mL), bổ sung 5-(3-nitrophenyl)-1,2,4-triazin-3-amin (Chất trung gian 24, 1,30g, 5,7mmol) vào chất lọc và dung dịch này được khuấy qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, dung môi được cô trong chân không và chất thô được phân bố vào trong nước (50mL) và EtOAc (50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), lọc qua thiết bị tách pha chứa MgSO₄ và được cô trong chân không. Dietylete được bổ sung vào và chất rắn thu được được gom lại, rửa bằng dietylete và làm khô trong chân không để thu được 3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin (1,33g, hiệu suất 97%) dưới dạng bột màu nâu vàng.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,74 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,47 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 8,10 (1H, s), 7,91 (1H, t, *J* = 7,9 Hz).

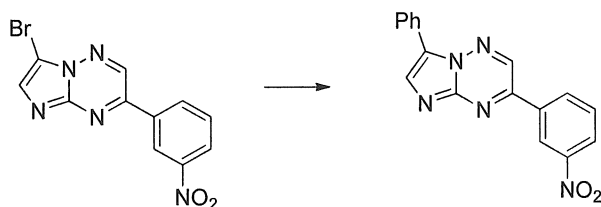
Chất trung gian 27. 7-brom-3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Dung dịch đã được khuấy chứa 3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin (Chất trung gian 26, 1,32g, 5,5mmol) trong axit axetic (10mL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng natri axetat (6,73g, 8,2mmol) tiếp theo là brom (0,962g, 6,0mmol) và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp được khuấy chứa NaHCO₃ bão hòa trong nước (20mL) và EtOAc (20mL) và chất rắn tạo thành được gom lại, rửa bằng nước, EtOAc và làm khô trong chân không để thu được 7-brom-3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazine (1,2g, hiệu suất 65%) ở dạng chất bột màu nâu vàng.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,68 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,24 (1H, s), 7,93 (1H, t, $J = 7,9$ Hz).

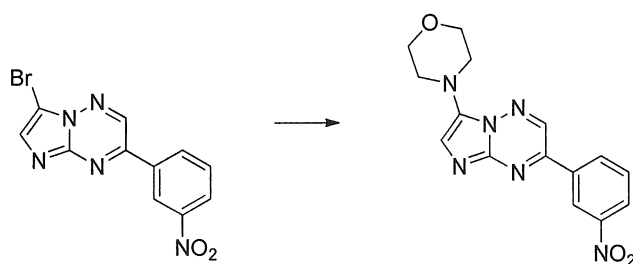
Chất trung gian 29: 3-(3-nitrophenyl)-7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin



Dung dịch chứa 7-brom-3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin (Chất trung gian 27, 0,2g, 0,59mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (ALDRICH, 0,242g, 1,19mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi (ALDRICH, 0,069g, 0,06mmol) và natri carbonat (0,188g, 1,78mmol) trong DMF (3mL) và nước (1mL) được khuấy qua đêm ở 80°C trong ống gắn kín. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót lên hỗn hợp đã được khuấy kỹ chứa nước (10mL) và EtOAc (10mL) và chất rắn tạo thành được gom lại, rửa bằng nước, EtOAc và làm khô trong chân không để thu được 3-(3-nitrophenyl)-7-phenyl-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin (0,18g, hiệu suất 91%) ở dạng chất bột màu nâu vàng.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,67 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,78 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,65 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,21 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,94 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,47 (1H, t, $J = 7,1$ Hz).

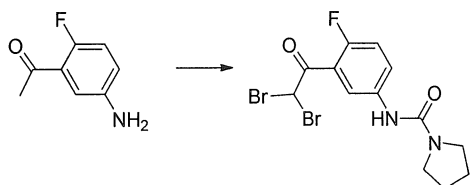
Chất trung gian 30: 4-(3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl)morpholin



Dung dịch chứa 7-brom-3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin (Chất trung gian 27, 0,4g, 1,25mmol), morpholin (ALDRICH, 0,544g, 6,25mmol), xesi carbonat (ADLRICH, 0,814g, 2,5mmol), *tris*(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (ALDRICH, 0,057g, 0,063mmol) và Xantphos (ALDRICH, 0,072g, 0,13mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được gia nhiệt đồng thời khuấy trong lò vi sóng ở 150°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc (10mL) và nước (10mL), pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (10mL), làm khô (MgSO₄) và cho bay hơi. Phép sắc ký (SiO₂, 100% EtOAc) tạo ra 4-[3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]morpholin (0,075g, hiệu suất 18%) ở dạng chất bột màu vàng.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,45 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,69 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,39 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,89 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,72 (1H, s), 3,84 (4H, s br), 3,28 (4H, s br).

Chất trung gian 31. N-[3-(2,2-dibromaxetyl)-4-flo-phenyl]pyrrolidin-1-carboxamit



Dung dịch đã được khuấy chứa 1-(5-amino-2-flo-phenyl)etanon (APOLLO, 10,0g, 65,3mmol) và DMAP (0,4g, 3,3mmol) trong pyridin (100mL) và DCM (400mL) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng từng giọt pyrrolidin-1-carbonyl clorua (ALDRICH, 13,08g, 97,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 72 giờ cho đến khi TLC (hexan/EtOAc 1:1) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, chất dầu cặn đặc được pha loãng bằng DCM (400mL), rửa bằng nước muối (200mL) tiếp theo là axit clohydric 1M (200mL) và pha hữu cơ được làm khô (MgSO₄), được cô trong chân không để thu được chất bột mà được nghiền bằng 1:1 EtOAc:Et₂O (200mL), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12h, tiếp theo được gom lại bằng cách lọc và làm khô để thu được N-(3-axetyl-4-flo-

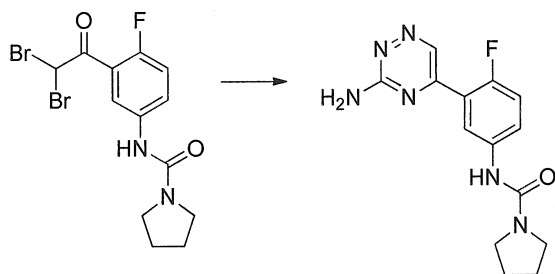
phenyl)pyrolidin-1-carboxamit (13,55g, hiệu suất 82%) ở dạng chất bột có màu hoa tử đinh hương nhạt.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (1H, s), 7,94 (1H, dd, $J = 6,7$ Hz, 2,8 Hz), 7,85-7,81 (1H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 10,9$ Hz, 9,0 Hz), 3,38-3,34 (4H, m), 2,56 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 1,88-1,83 (4H, m).

Tiếp đó, dung dịch chứa N-(3-axetyl-4-flo-phenyl)pyrolidin-1-carboxamit (1,70g, 6,45mmol) trong THF (50mL) được bổ sung thêm từng phần trimethylphenylamoni tribromide (ALDRICH, 9,70g, 25,8mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tiếp theo hỗn hợp phản ứng được tăng nhiệt độ đến 60°C và khuấy trong 12 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ chất rắn, dung môi được loại bỏ trong chân không và chất cặn được sắc ký (SiO_2 , 5-90% EtOAc/heptane) để thu được N-[3-(2,2-dibromaxetyl)-4-flo-phenyl]pyrolidin-1-carboxamit (1,26g, hiệu suất 46%) ở dạng chất rắn màu nâu sáng.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8,07-8,03 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,15 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 6,89-6,86 (1H, m), 6,43 (1H, s), 3,50 (4H, s), 2,05 (4H, s).

Chất trung gian 32. N-(3-(3-amino-1,2,4-triazin-5-yl)-4-flophenyl)pyrolidin-1-carboxamit



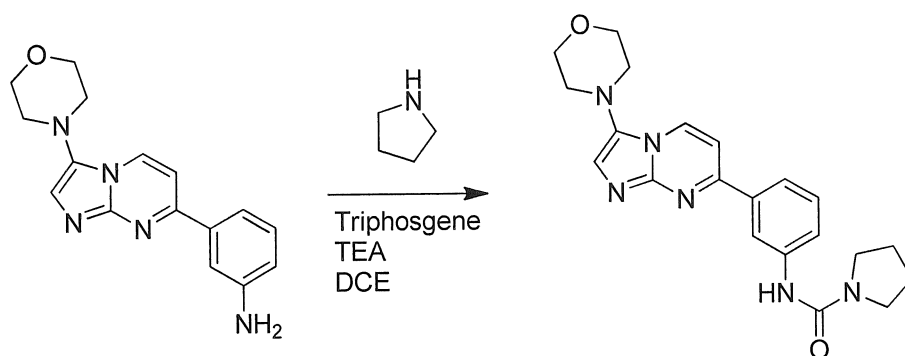
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp điều chế chất trung gian 24, 3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin từ N-[3-(2,2-dibromaxetyl)-4-flo-phenyl]pyrolidin-1-carboxamit (chất trung gian 31, 1,47g, 3,60mmol), morpholin (ALDRICH, 1,32g, 15,13mmol) và 1-aminoguanidin hydro carbonat (ALFA AESAR, 0,487g, 3,60mmol) trong axit axetic (44 mg, 0,74mmol) để thu

được N-[3-(3-amino-1,2,4-triazin-5-yl)-4-fluorophenyl]pyrrolidin-1-carboxamit (0,295g, hiệu suất 26%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,93 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,76-7,70 (1H, m), 7,32 (2H, s br), 7,28 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 3,38 (4H, s), 1,87 (4H, s).

Các ví dụ

Ví dụ 1: N-(3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



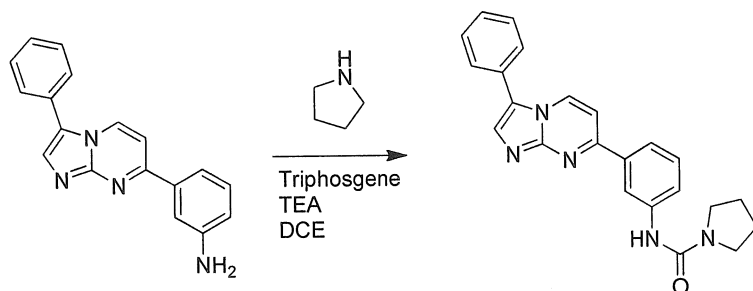
Triphosgene (ALDRICH, 0,163g, 0,55mmol) được bổ sung vào huyền phù đã được khuấy chứa 3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin (Chất trung gian 13, 0,04g) trong 1,2- dicloetan (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Triethylamin (ALDRICH, 0,03mL) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pyrrolidin (ALDRICH, 0,124mL) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ.

Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, nước được bổ sung vào và việc khuấy được tiếp tục trong 5 phút. Các pha được tách và pha hữu cơ được làm khô và cho bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột KP-NH, rửa giải bằng AcOEt 100%, tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,030g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (1H, m), 8,22 (1H, s, b), 7,81 (2H, m), 7,48 (3H, m), 7,19 (1H, m), 3,95 (4H, m), 3,59 (4H, m), 3,13 (4H, m), 2,03 (4H, m).

$m/z = 393$ (M+H)

Ví dụ 2: N-(3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

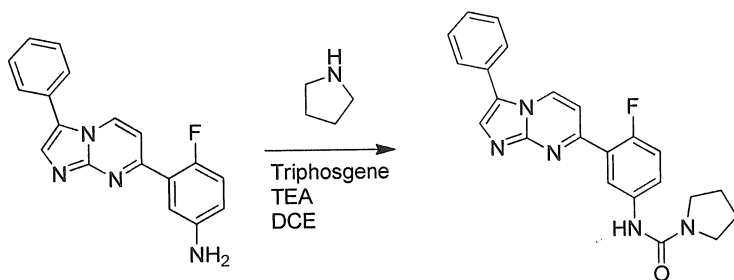


Triphosgene (ALDRICH, 0,025g, 0,086mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin (Chất trung gian 8, 0,07g, 0,24mmol) trong 1,2- dicloetan (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, trong suốt thời gian đó chất kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và triethylamin (ALDRICH, 0,066mL) được bổ sung vào; hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung tiếp triethylamin (0,006mL) và pyrrolidin (ALDRICH, 0,020mL) vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phép sắc ký chất cặn (SNAP Cartridge, KP-NH, 12g, DCM/MeOH, 100:0-95:5) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (0,035g, hiệu suất 38%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,08 (1H, d), 8,43 (2H, d), 8,00 (1H, s), 7,76 (4H, m), 7,61 (3H, m), 7,44 (2H, m), 3,42 (4H, m), 1,88 (4H, m)

$m/z = 384$ (M+H)

Ví dụ 3: N-(4-flo-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

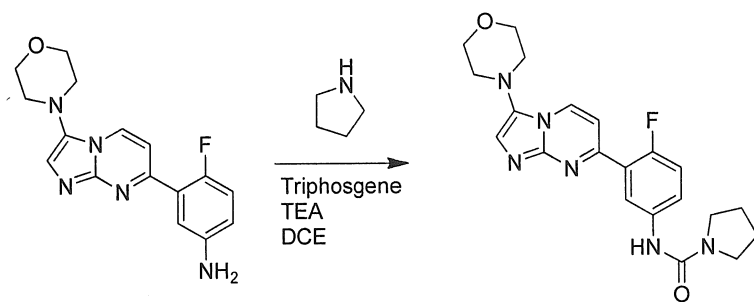


Triphosgene (ALDRICH, 0,029g, 0,10mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-flu-3-(3-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin (Chất trung gian 9, 0,086g, 0,28mmol) trong 1,2- dicloetan (6mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, trong suốt thời gian đó chất kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và triethylamin (ALDRICH, 0,078mL) được bổ sung vào; hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung tiếp triethylamin (0,008mL) và pyrrolidin (ALDRICH, 0,023mL) vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phép sắc ký chất cặn (SNAP Cartridge, KP-NH, 12g, DCM) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (0,050g). NMR cho thấy sự có mặt của DCM. Hợp chất này được hòa tan trong MeOH và dung dịch này được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn (0,048g, 42% hiệu suất).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,10 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,29 (1H, dd), 8,07 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,77 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,50 (2H, m), 7,29 (1H, m), 3,41 (4H, m), 1,88 (4H, m).

$m/z = 402$ (M+H)

Ví dụ 4: N-(4-flu-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

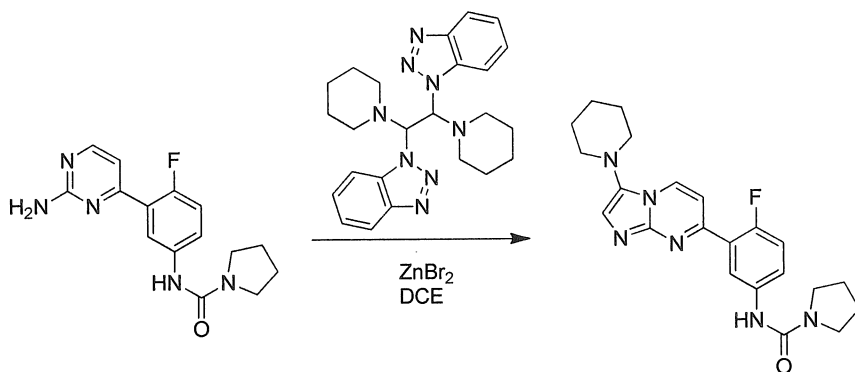


Triphosgene (ALDRICH, 0,087g, 0,29mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy chứa 4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)anilin (Chất trung gian 11, 0,260g, 0,83mmol) trong 1,2- dicloetan (17mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, trong suốt thời gian đó chất kết tủa được tạo thành. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống 0°C và triethylamin (0,23mL, 1,66mmol) được bổ sung vào; hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung tiếp triethylamin (0,023mL) và pyrrolidin (ALDRICH, 0,069mL, 0,83mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Việc kiểm tra bằng UPLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phép sắc ký chất cặn (SNAP Cartridge, KP-NH, 28g DCM/MeOH 95:5) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng. NMR cho thấy sự có mặt của DCM. Sản phẩm được hòa tan trong MeOH và dung dịch này được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,070g, hiệu suất 42%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,83 - 1,91 (m, 4H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 3,36 - 3,41 (m, 4H), 3,79 - 3,83 (m, 4H), 7,25 (dd, $J=11,53, 9,06$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=7,40, 2,20$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 8,20 (dd, $J=7,14, 2,74$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,75 (d, $J=7,41$ Hz, 1H)

$m/z = 411$ (M+H)

Ví dụ 5: N-(4-fluoro-3-(3-(piperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid



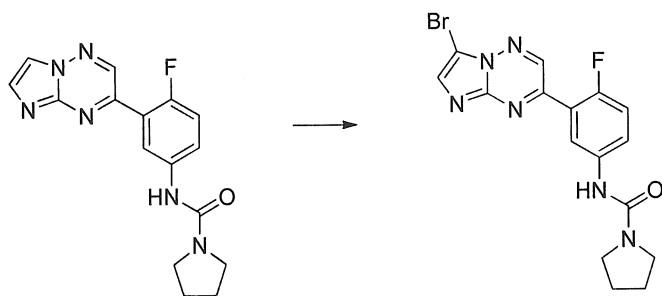
N-[3-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-4-flophenyl]pyrrolidin-1-carboxamit (Chất trung gian 15, 0,2g) được bổ sung vào huyền phù đã được khuấy chứa 1-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-1,2-bis(piperidin-1-yl)etyl]-1H-1,2,3-benzotriazol (được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự như trong quy trình điều chế chất trung gian 1, 0,567g) trong 1,2-dicloetan (13mL) ở nhiệt độ trong phòng. Kẽm bromua (0,148g) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được tăng nhiệt độ đến 70°C trong 4 giờ, trong suốt thời gian đó chất kết tủa được tạo thành.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Các pha được tách và pha chứa nước được chiết tiếp bằng diclometan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phép sắc ký nhanh chất cặn (SNAP KP-NH, DCM-MeOH, 100:0-95:5) và quá trình tinh chế thêm bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm mong muốn (21mg, 9%) ở dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (d, 1H), 8,44- 8,4 (br s, 1H), 8,24- 8,2 (dd, 1H), 7,82- 7,76 (m, 1H), 7,45- 7,4 (dd, 2H), 7,3- 7,22 (m, 1H), 3,44- 3,37 (m, 4H), 3,1- 2,9 (m, 4H), 1,92- 1,84 (m, 4H), 1,78- 1,71 (br, 4H), 1,65- 1,58 (br, 2H).

m/z = 408 (M+H)

Ví dụ 6. N-(3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

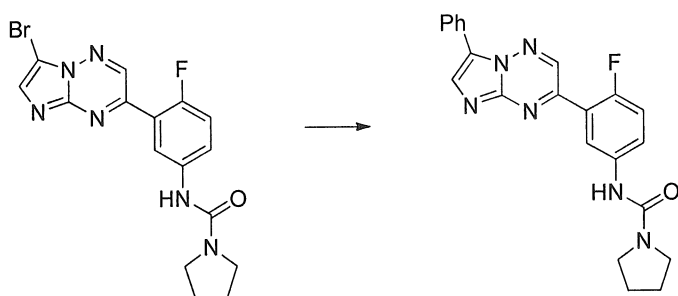


Được điều chế theo phương pháp điều chế chất trung gian 27, 7-brom-3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin từ N-[4-flu-3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl]pyrrolidin-1-carboxamit (Ví dụ 11, 0,085g, 0,26mmol) trong axit axetic (1mL), natri axetat (0,032g, 0,39mmol) và brom (0,046g, 0,29mmol) để thu được sản phẩm mong muốn (0,058g, hiệu suất 49%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 3,41 (m, 4H), 1,87 (m, 4H).

$m/z = 405$ (M+H)

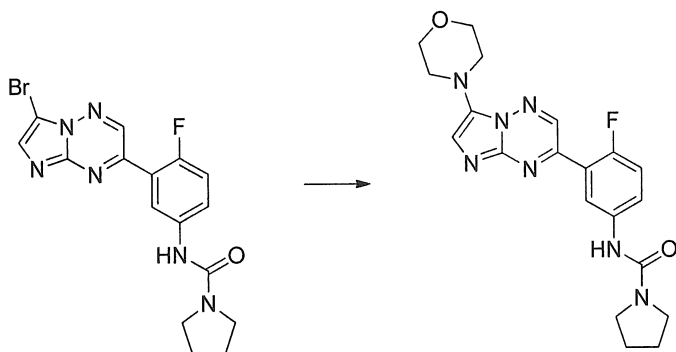
Ví dụ 7: N-(4-flu-3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



Được điều chế theo phương pháp điều chế chất trung gian 29, 3-(3-nitrophenyl)-7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin từ N-[3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flu-phenyl]pyrrolidin-1-carboxamit (Ví dụ 6, 0,03g, 0,074mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (ALDRICH, 0,03g, 0,15mmol), natri carbonat (0,024g, 0,22mmol) và tetrakis (triphenylphosphin)paladi (ALDRICH, 0,0017g, 0,0015mmol) trong DMF (1,5mL) và nước (0,5mL) ở 80°C để thu được sản phẩm mong muốn (0,012g, hiệu suất 38%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 3,41 (m, 4H), 1,88 (m, 4H). m/z = 403 (M+H)

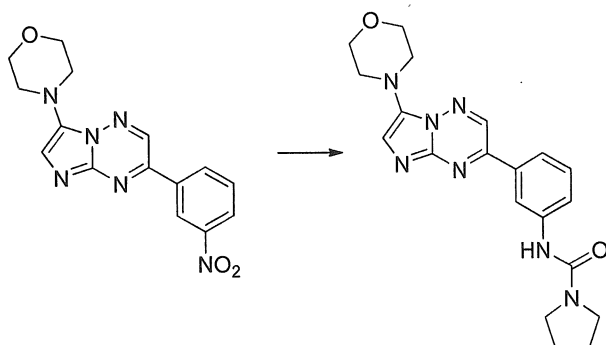
Ví dụ 8: N-(4-flo-3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



Được điều chế theo phương pháp điều chế chất trung gian 30, 4-(3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl)morpholin từ N-[3-(7-bromimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)-4-flo-phenyl]pyrrolidin-1-carboxamit (Ví dụ 6, 0,126g, 0,28mmol), morpholin (ALDRICH, 0,122g, 1,4mmol), xesi carbonat (0,182g, 0,56mmol), *tris*(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (ALDRICH, 0,013g, 0,014mmol) và Xantphos (ALDRICH, 0,016g, 0,028mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) để thu được sản phẩm mong muốn (0,015g, hiệu suất 12%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 1,87 (m, 4H). m/z = 412 (M+H)

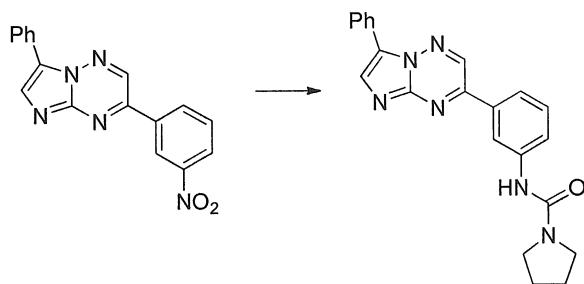
Ví dụ 9: N-(3-(7-morpholinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



Được điều chế theo phương pháp của ví dụ 10 từ 4-[3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-7-yl]morpholin (Chất trung gian 30, 0,06g, 0,18mmol), bột sắt (ALDRICH, 0,041g, 0,74mmol), amoni clorua (0,039g, 0,74mmol), pyrrolidin-1-carbonyl clorua (ALDRICH, 0,049g, 0,37mmol) và DMAP (0,002g) để thu được sản phẩm mong muốn (0,010g, hiệu suất 13%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 1,88 (m, 4H). $m/z = 394$ (M+H)

Ví dụ 10. N-(3-(7-phenylimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit



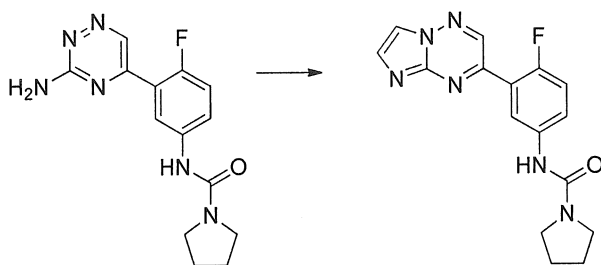
Dung dịch đã được khuấy chứa 3-(3-nitrophenyl)-7-phenyl-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin (Chất trung gian 29, 0,15g, 0,47mmol) trong ethanol (3mL) được bổ sung thêm huyền phù đặc chứa bột sắt (ALDRICH, 0,106g, 1,9mmol) và amoni clorua (0,025g, 0,47mmol) trong nước (0,5mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite, celite được rửa kỹ bằng metanol nóng, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (3mL) và pyridin (1mL), DMAP

(6mg) được cho vào và dung dịch này được xử lý bằng từng giọt pyrolidin-1-carbonyl clorua (ALDRICH, 0,126g, 0,94mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong trong ống gắn kín qua đêm tiếp theo được cô trong chân không và chất cặn được sắc ký (SiO_2 , 100% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn (0,036g, hiệu suất 19%) ở dạng chất bột màu nâu xám.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,41 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, 2H), 7,47 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 1,19 (m, 4H).

$m/z = 385$ (M+H)

Ví dụ 11 N-(4-flo-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl)phenyl)pyrolidin-1-carboxamit

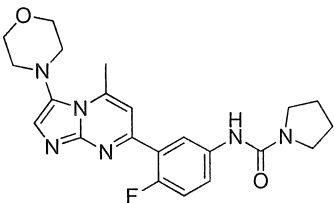


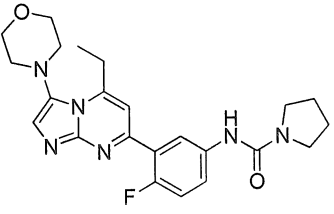
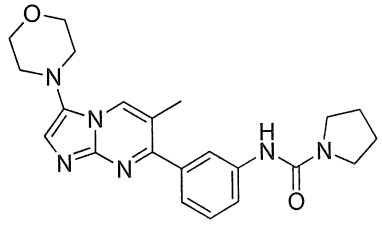
Hợp chất này được điều chế theo phương pháp điều chế chất trung gian 26, 3-(3-nitrophenyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin từ 2-brom-1,1-diethoxy-etan (ALDRICH, 0,7g, 3,56mmol), HBr (dung dịch nước 48%, 0,5mL) và N-[3-(3-amino-1,2,4-triazin-5-yl)-4-flo-phenyl]pyrolidin-1-carboxamit (Chất trung gian 32, 0,215g, 0,71mmol) để thu được N-(4-flo-3-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-3-yl-phenyl)pyrolidin-1-carboxamit (0,09g, hiệu suất 37%) ở dạng chất bột màu vàng nhạt.

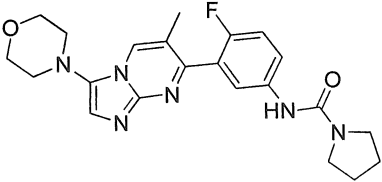
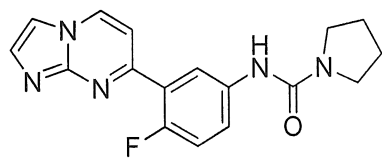
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,0 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 3,41 (m, 4H), 1,87 (m, 4H).

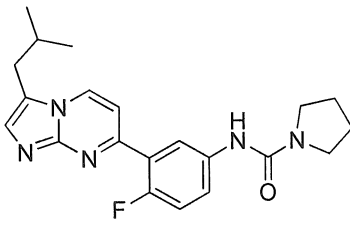
$m/z = 326$ (M+H)

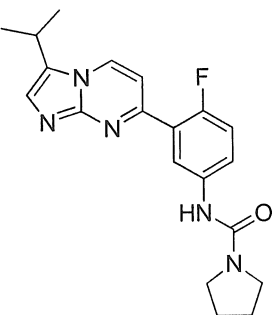
Các ví dụ sau đây được điều chế theo các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả ở trên.

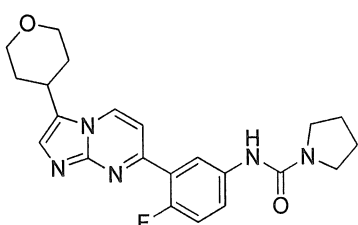
Ví dụ	Cấu tạo Tên hóa học	Thông số vật lý (¹ H NMR hoặc MS)
12	 N-(4-fluoro-3-(5-methyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 8,48 (s, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 – 7,67 (m, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 3,66 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 5H), 3,29 – 3,12 (m, 5H), 3,12 – 2,67 (m, 3H), 3,07 – 2,98 (m, 2H), 2,56 – 2,46 (m, 17H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), m/z= 424 (M+H)

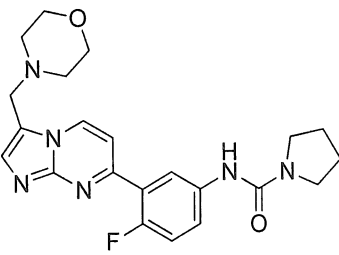
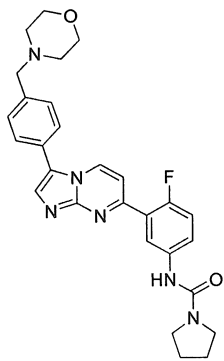
13	 N-(3-(5-ethyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 2H), 7,34 – 7,14 (m, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 3,64 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,2 Hz, 3H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 3,14 – 2,96 (m, 4H), 1,87 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 439 (M+H)
14	 N-(3-(6-methyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 4H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 3,19 – 3,02 (m, 4H), 2,56 – 2,52 (m, 3H), 1,87 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H). <i>m/z</i> = 407 (M+H).

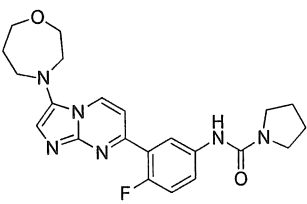
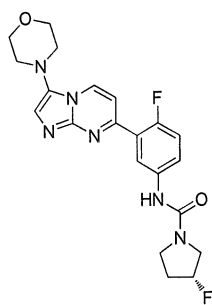
15	 N-(4-fluoro-3-(6-methyl-3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (ddd, <i>J</i> = 9,1, 5,3, 2,7 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 4H), 3,37 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 3,12 – 2,95 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,86 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H). <i>m/z</i> = 425 (M+H)
16	 N-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,05 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,89 – 7,71 (m, 2H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 4H), 1,87 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H). <i>m/z</i> = 326 (M+H)

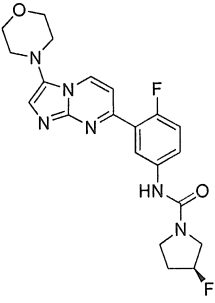
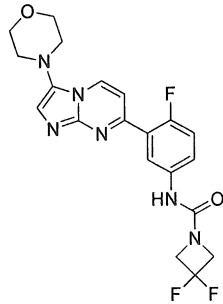
17	 N-(4-fluoro-3-(3-isobutylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 2,89 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,07 (dt, <i>J</i> = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 382 (M+H)
----	---	---

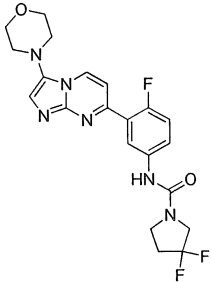
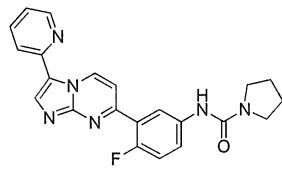
18	 N-(4-fluoro-3-(3-isopropylimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,64 (m, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,1 Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 368 (M+H).
----	--	--

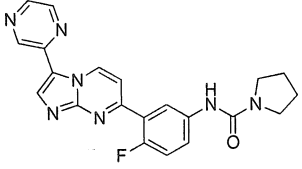
19	 N-(4-fluoro-3-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dt, <i>J</i> = 18,4, 9,2 Hz, 1H), 8,22 – 8,08 (m, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 1H), 7,35 (dt, <i>J</i> = 36,1, 18,0 Hz, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 2H), 3,55 (t, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 1,98 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 2H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 1,75 (ddd, <i>J</i> = 16,2, 12,4, 4,3 Hz, 2H). <i>m/z</i> = 410 (M+H)
----	---	--

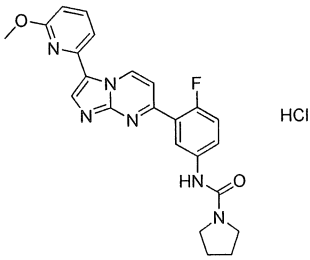
20	 N-(4-fluoro-3-(3-(morpholinomethyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,50 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,09 – 1,84 (m, 4H). <i>m/z</i> = 425 (M+H)
21	 N-(4-fluoro-3-(3-(4-(morpholinomethyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,11 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,35 – 7,20 (m, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 19,0 Hz, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,25 (s, 2H), 0,87 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H). <i>m/z</i> = 501 (M+H)

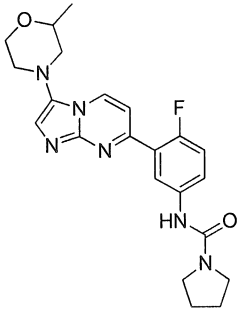
22	 N-(3-(3-(1,4-oxazepan-4-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,66 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,87 (m, 4H). m/z = 425 (M+H)
23	 (R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 5,39 (d, <i>J</i> = 53,3 Hz, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 4H), 3,80 – 3,64 (m, 4H), 3,18 – 3,01 (m, 4H), 2,30 – 1,96 (m, 2H). m/z = 428 (M+H)

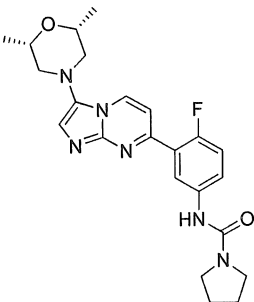
23a	 (S)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,79 – 8,55 (m, 1H), 8,52 – 8,32 (m, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 21,2 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> = 18,4 Hz, 1H), 7,85 – 7,64 (m, 1H), 7,52 – 7,27 (m, 1H), 5,39 (d, <i>J</i> = 53,2 Hz, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 19,0, 14,2 Hz, 4H), 3,75 – 3,39 (m, 4H), 3,21 – 3,00 (m, 4H), 2,30 – 1,99 (m, 2H). m/z= 429 (M+H)
24	 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)azetidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,09 (dd, <i>J</i> = 24,7, 14,1 Hz, 1H), 8,47 (dt, <i>J</i> = 25,9, 12,9 Hz, 1H), 8,24 – 8,00 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 – 7,57 (m, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,27 (m, 4H), 4,10 – 3,85 (m, 4H), 3,21 (dd, <i>J</i> = 15,8, 11,1 Hz, 4H). m/z= 432 (M+H)

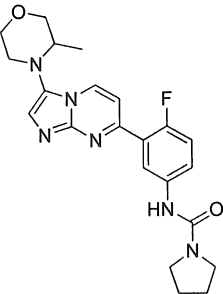
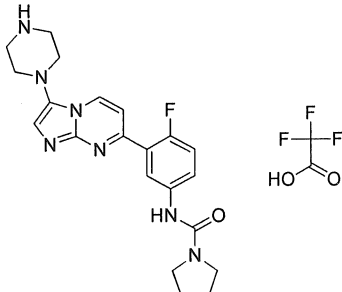
25	 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,13 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 – 7,58 (m, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 3H), 3,87 (t, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 3,76 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 14,7, 10,1 Hz, 4H), 2,61 – 2,42 (m, 2H). <i>m/z</i> = 446 (M+H)
26	 N-(4-fluoro-3-(3-(pyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10,41 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,82 (dt, <i>J</i> = 14,5, 7,8 Hz, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,03 (m, 1H), 3,28 (s, 4H), 1,91 (s, 4H). <i>m/z</i> = 403 (M+H)

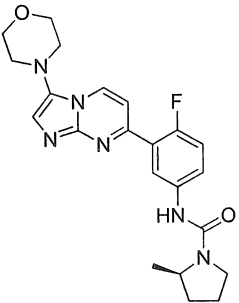
27	 N-(4-fluoro-3-(3-(pyrazin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,13 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,66 – 8,60 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 11,4, 9,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,53 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 2,01 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 4H). <i>m/z</i> = 404 (M+H)
----	---	--

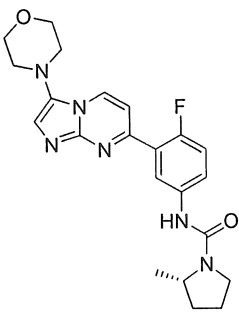
28	 N-(4-fluoro-3-(3-(6-methoxypyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,20 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38- 8,35 (m, 1H), 7,87 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,82- 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,34- 7,29 (m, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,69- 2,65 (m, 2H), 2,35- 2,31 (m, 2H), 1,91- 1,84 (m, 4H). <i>m/z</i> = 433 (M+H)
----	---	--

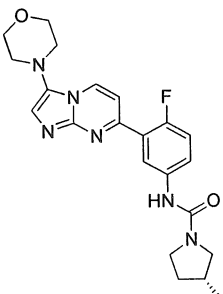
29	 N-(4-fluoro-3-(3-(2-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 17,7, 8,9 Hz, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 25,4, 11,6 Hz, 2H), 2,93 (td, <i>J</i> = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 2,64 (dd, <i>J</i> = 20,1, 9,9 Hz, 1H), 1,87 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 1,13 (dd, <i>J</i> = 14,1, 6,3 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 425 (M+H)
----	--	---

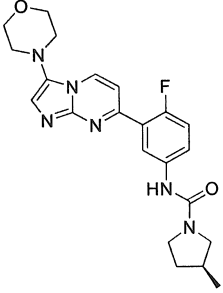
30	 N-(3-(3-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,11 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 – 7,57 (m, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 1H), 4,14 – 3,88 (m, 2H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 3,27 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 2,72 – 2,65 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,25 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 439 (M+H)
----	--	--

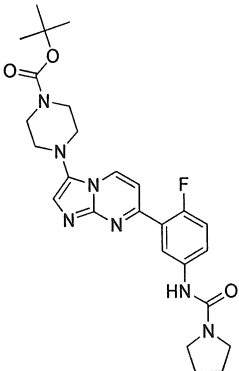
31	 N-(4-fluoro-3-(3-(3-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 8,18 – 8,02 (m, 2H), 7,71 – 7,55 (m, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,81 (m, 4H), 3,63 – 3,43 (m, 4H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 2,01 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 0,98 (t, <i>J</i> = 17,7 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 425 (M+H)
32	 N-(4-fluoro-3-(3-(piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit 2,2,2-trifluoaxetat	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,11 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 – 7,64 (m, 2H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 3,49 – 3,31 (m, 8H), 3,31 (s, 4H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H). <i>m/z</i> = 410 (M+H).

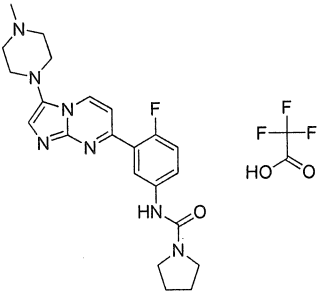
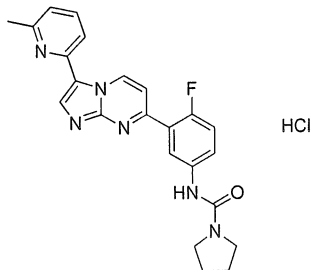
33	 (R)-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,9, 4,3, 2,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,3, 8,9 Hz, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 3,87 (m, 4H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 17,5, 7,8 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 14,6, 10,0 Hz, 4H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,29 (t, J = 11,5 Hz, 3H). m/z = 425 ($M+H$).
----	---	---

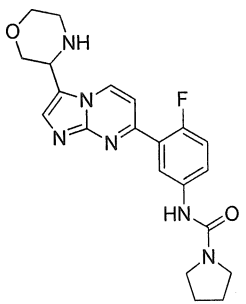
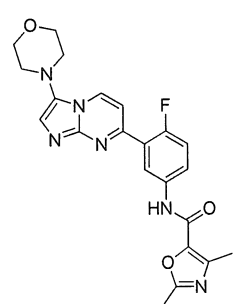
33a	 (S)-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,11 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,86 (m, 4H), 3,69 – 3,54 (m, 1H), 3,48 (dd, <i>J</i> = 17,6, 7,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 4H), 2,11 (dd, <i>J</i> = 7,0, 3,6 Hz, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,29 (t, <i>J</i> = 11,4 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 425 (M+H).
-----	--	--

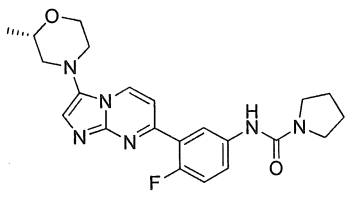
34	 (R)-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,1 Hz, 1H), 3,93 – 3,74 (m, 4H), 3,60 (dd, <i>J</i> = 9,8, 7,5 Hz, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 1H), 3,35 (dd, <i>J</i> = 17,1, 8,9 Hz, 1H), 3,19 – 3,01 (m, 4H), 3,01 – 2,82 (m, 1H), 2,28 (dd, <i>J</i> = 21,7, 13,8 Hz, 1H), 2,01 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 1,65 – 1,40 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 425 (M+H).
----	--	--

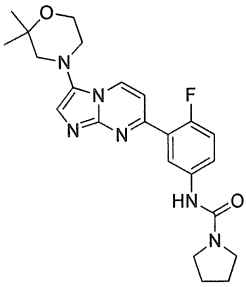
34a	 (S)-N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylpyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 4H), 3,60 (dd, <i>J</i> = 9,8, 7,2 Hz, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,35 (dd, <i>J</i> = 16,9, 8,9 Hz, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 4H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,36 – 2,18 (m, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,51 (td, <i>J</i> = 17,5, 8,8 Hz, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 425 (M+H).
-----	--	--

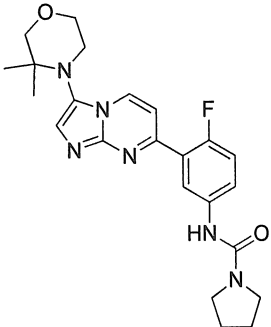
35	 tert-butyl 4-(7-(2-fluoro-5-(pyrrolidin-1-carboxamido)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)piperazin-1-carboxylat	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,38 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 3,14 – 2,92 (m, 4H), 1,87 (s, 4H), 1,53 – 1,39 (m, 9H). <i>m/z</i> = 510 (M+H).
----	---	--

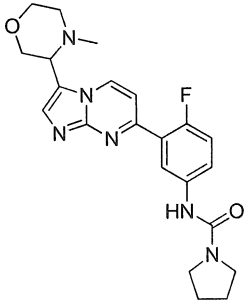
36	 N-(4-fluoro-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,11 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 3,50 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 3,36 – 3,27 (m, 6H), 3,20 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,88 (s, 4H). <i>m/z</i> = 424 (M+H)
37	 N-(4-fluoro-3-(3-(6-methylpyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,45 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43– 8,40 (m, 1H), 7,93– 7,86 (m, 3H), 7,80– 7,76 (m, 1H), 7,36– 7,28 (m, 2H), 3,41– 3,38 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,89– 1,85 (m, 4H). <i>m/z</i> = 417 (M+H)

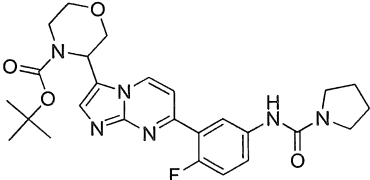
38	 N-(4-fluoro-3-(3-(morpholin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,55 (m, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 5,24 (dd, <i>J</i> = 8,2, 3,7 Hz, 1H), 4,39 – 4,08 (m, 3H), 4,09 – 3,95 (m, 1H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 5H), 2,01 (s, 4H). <i>m/z</i> = 411 (M+H)
39	 N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2,4-dimethyloxazol-5-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). <i>m/z</i> = 437 (M+H)

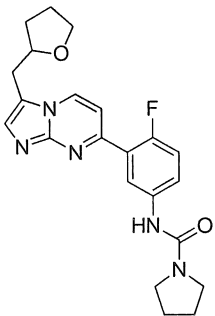
40	 (S)-N-(4-fluoro-3-(3-(2-methylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 3,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 25,5, 12,0 Hz, 2H), 2,93 (td, <i>J</i> = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H). <i>m/z</i> = 425 (M+H)
----	---	--

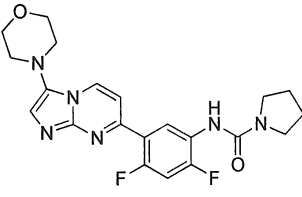
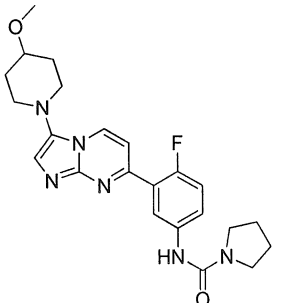
41	 N-(3-(3-(2,2-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,06 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,47 – 8,31 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 3,10 – 2,94 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,87 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 1,29 (d, <i>J</i> = 37,2 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 439 (M+H)
----	--	---

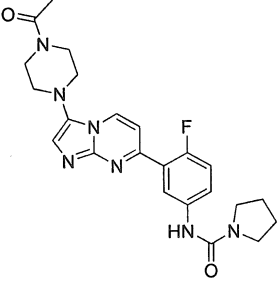
42	 N-(3-(3-(3,3-dimethylmorpholino)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (dt, <i>J</i> = 18,5, 9,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,67 (m, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 4H), 1,06 (d, <i>J</i> = 88,0 Hz, 6H). <i>m/z</i> = 439 (M+H)
----	---	--

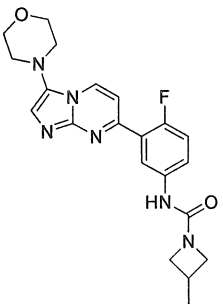
43	 N-(4-fluoro-3-(3-(4-methylmorpholin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,29 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 11,4, 9,0 Hz, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 3H), 3,39 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 2,89 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87 (s, 4H). <i>m/z</i> = 425 (M+H)
----	--	---

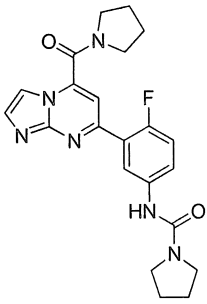
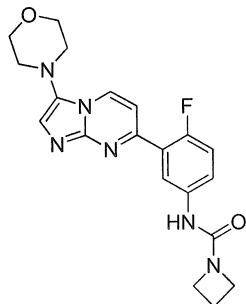
44	 tert-butyl 3-(7-(2-fluoro-5-(pyrrolidin-1-carboxamido)phenyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)morpholin-4-carboxylate	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,13 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 14,0 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 – 7,67 (m, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 1H), 4,06 – 3,81 (m, 2H), 3,70 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 1H), 3,55 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 3,20 – 3,00 (m, 1H), 1,88 (s, 42H), 1,44 (s, 9H). <i>m/z</i> = 511 (M+H)
----	--	--

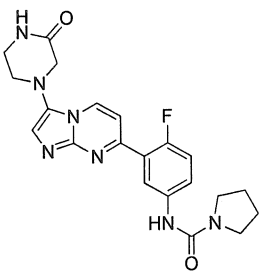
45	 N-(4-fluoro-3-(3-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,30 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (qd, <i>J</i> = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 3,90 (dd, <i>J</i> = 14,9, 6,8 Hz, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 4H), 3,41 (dt, <i>J</i> = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 3,22 (dd, <i>J</i> = 15,7, 7,8 Hz, 1H), 2,20 (tt, <i>J</i> = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 4H), 1,94 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,76 (ddd, <i>J</i> = 16,1, 12,1, 7,8 Hz, 1H). <i>m/z</i> = 410 (M+H).
----	---	--

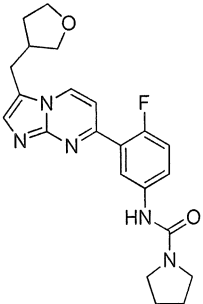
46	 N-(2,4-difluoro-5-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (m, 1H), 8,20 (m, 1), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 1,87 (m, 4H). m/z = 429 (M+H)
47	 N-(4-fluoro-3-(3-(4-methoxypiperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 8,60 (d, <i>J</i>= 7,1 Hz, 1H), 8,20- 8,18 (m, 2H), 7,77- 7,74 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41- 7,39 (m, 1H), 7,23- 7,18 (m, 1H), 3,47- 3,40 (m, 6H), 3,25- 3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,96- 2,90 (m, 2H), 2,08- 1,97 (m, 2H), 1,94- 1,82 (m, 5H), 1,78- 1,70 (m, 2H). m/z = 439 (M+H)

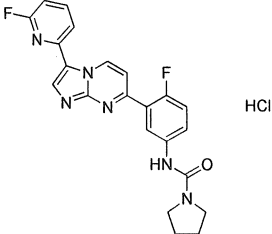
48	 N-(3-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 dd, <i>J</i> = 2,8, 7,1 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48- 7,44 (m, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 3,70- 3,63 (m, 4H), 3,43- 3,35 (m, 4H), 3,07- 2,98 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,88- 1,84 (m, 4H). m/z = 452 (M+H)
----	--	---

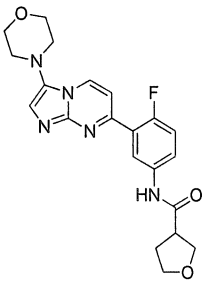
49	 N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3-methylazetidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,16 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,34 (dt, <i>J</i> = 34,2, 17,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 3,99 – 3,72 (m, 3H), 3,54 (dd, <i>J</i> = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 3,19 – 2,99 (m, 4H), 2,77 – 2,57 (m, 1H), 1,34 – 1,06 (m, 3H). <i>m/z</i> = 411 (M+H)
----	---	---

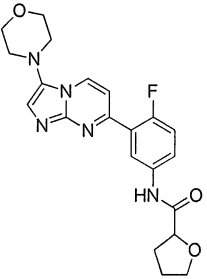
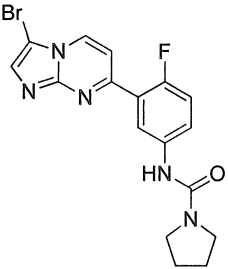
50	 N-(4-fluoro-3-(5-(pyrrolidin-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,97- 7,93 (m, 1H), 7,90- 7,87 (m, 1H), 7,83- 1,79 (m, 1H), 7,63- 7,59 (m, 1H), 7,30- 7,25 (m, 1H), 3,63- 3,59 (m, 1H), 3,53- 3,50 (m, 2H), 3,40- 3,37 (m, 2H), 1,97- 1,81 (m, 4H). <i>m/z</i> = 423 (M+H)
51	 N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)azetidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,15 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 – 8,24 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 1H), 7,50 – 7,27 (m, 1H), 3,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 4H), 3,83 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,30 – 2,07 (m, 2H). <i>m/z</i> = 397 (M+H)

52	 N-(4-fluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 2,8, 7,1 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,80- 7,76 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,1 Hz, 1H), 7,28- 7,23 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,40- 3,37 (m, 6H), 3,23- 3,20 (m, 2H), 1,88- 1,84 (m, 4H). m/z = 424 (M+H)
----	---	---

53	 N-(4-fluoro-3-(3-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamidit	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,33 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,68 (m, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,76 (m, 2H), 3,69 (dd, <i>J</i> = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 5H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,69 (dt, <i>J</i> = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,09 (dt, <i>J</i> = 13,2, 7,7 Hz, 1H), 1,88 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 4H), 1,64 (dt, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H). <i>m/z</i> = 410 (M+H).
----	---	--

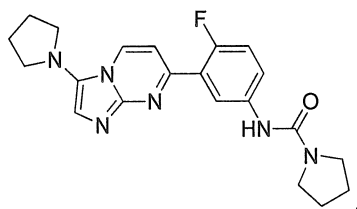
54	 N-(4-fluoro-3-(3-(6-fluoropyridin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamide hydrochloride	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (q, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,09- 8,07 (m, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,82- 7,78 (m, 1H), 7,36- 7,31 (m, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,92- 4,48 (br, 1H), 3,41 – 3,38 (m, 4H), 1,89- 1,85 (m, 4H). <i>m/z</i> = 421 (M+H).
----	--	--

55	 N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)tetrahydrofuran-3-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,29 (br s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 8,33- 8,30 (m, 1H), 7,84- 7,80 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,37- 7,32 (m, 1H), 3,97- 3,93 (m, 1H), 3,82- 3,69 (m, 8H), 3,05- 3,03 (m, 4H), 2,12- 2,07 (m, 2H). <i>m/z</i> = 412 (M+H).
----	--	--

56	 N-(4-fluoro-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (br s, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,44- 8,41 (m, 1H), 7,90- 7,86 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,37- 7,32 (m, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 4,04- 3,98 (m, 1H), 3,86- 3,80 (m, 5H), 3,05- 3,03 (m, 4H), 2,26- 2,17 (m, 1H), 2,04- 1,96 (m, 1H), 1,91- 1,84 (m, 2H). <i>m/z</i> = 412 (M+H).
57	 N-(3-(3-bromimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,88 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83- 7,79 (m, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 11,3, 9,1 Hz, 1H), 3,41- 3,36 (m, 4H), 1,88- 1,84 (m, 4H).

Hợp chất sau đây có thể được điều chế theo các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả ở trên:

N-(4-fluoro-3-(3-(pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid



Hoạt tính sinh học

Thử nghiệm 1: Thử nghiệm *Leishmania donovani* trong đại thực bào

Thử nghiệm *Leishmania* trong đại thực bào được tiến hành một cách chính xác như được mô tả trong tài liệu: De Rycker et al. (Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul;57(7):2913-22. Comparison of a high-throughput high-content intracellular *Leishmania donovani* assay with an axenic amastigote assay. De Rycker M, Hallyburton I, Thomas J, Campbell L, Wyllie S, Joshi D, Cameron S, Gilbert IH, Wyatt PG, Frearson JA, Fairlamb AH, Gray DW.). Quy trình: 350nl hợp chất được phân tán trước vào các đĩa trung gian vô trùng loại 384 lỗ. Để sàng lọc điểm duy nhất, amphotericin B được bổ sung vào tất cả các lỗ của cột 24 làm mẫu đối chứng dương (nồng độ cuối 2 μ M) và DMSO vào cột 23. Để xác định hiệu lực thuốc, điểm thứ mười, một trong ba đường cong pha loãng được tạo ra với nồng độ cao nhất là 50 μ M và trên mỗi đĩa, đường cong đối chứng của amphotericin B được tạo ra. Các mẫu đối chứng là như sau: các cột 11 và 12: DMSO, các cột 23 và 24: amphotericin B (nồng độ cuối 2 μ M). Các đĩa trung gian được bổ sung thêm 35 μ l môi trường THP-1 và các đĩa được lắc trong >5 phút để đảm bảo hoàn tất việc trộn. Các tế bào THP-1 (8.000 trên mỗi lỗ, 50 μ l) được cấy vào các đĩa màu đen đáy trong loại 384 lỗ (Corning) với sự có mặt của 20nM PMA. Sau 20 phút ở RT, các đĩa được ủ ở 37°C trong môi

trường 5% CO₂ trong thiết bị ủ tạo ẩm trong 75 giờ. Sau đó, các tế bào được rửa bằng 450µl nước muối được đệm phosphat (PBS) vô trùng được bổ sung 1mM CaCl₂, 0,5mM MgCl₂, 0,1% (trọng lượng/thể tích) albumin huyết thanh bò (PBS-A) và các amastigote được bổ sung vào tất cả các lỗ với lượng nhiễm là bội số của 5 (40.000 amastigote trên một lỗ). Sau 40 phút ở RT, các đĩa được đưa trở lại thiết bị ủ. Các amastigote được ủ trong sự có mặt của các đại thực bào THP-1 trong 16 giờ. Sau đó, các amastigote ngoại bào bất kỳ còn lại được loại bỏ bằng cách rửa tràn 1ml PBS-A trên mỗi lỗ (chất đệm rửa được hút ra khỏi mặt trên của lỗ khi nó đang được phân tán), tiếp theo là bổ sung 25µl các dịch pha loãng sơ bộ chứa hợp chất bằng cách sử dụng máy hút nhỏ giọt chất lỏng Fluidx Ipette-pro. Dịch pha loãng cuối cùng của mỗi hợp chất là gấp 200 lần. Các đĩa được ủ trong 96 giờ rồi được rửa (250µl PBS-A) và được cố định (4% (thể tích/thể tích) formaldehyt-PBS, 30 phút, RT). Sau khi cố định, các đĩa được rửa bằng 250µl PBS, được nhuộm màu (10µg/ml DAPI, 0,4µgml⁻¹ HCS Cellmask Deep Red trong PBS + 0,1% (thể tích/thể tích) Triton X-100, 30 phút, RT) và được rửa bằng 250µl PBS. Cuối cùng, PBS + 0,05% (thể tích/thể tích) thimerosal được bổ sung vào các lỗ, các đĩa được gắn kín và được chụp ảnh trên kính hiển vi chất lượng cao (GE trong Cell 2000) bằng cách sử dụng 10 vật kính. Phép phân tích ảnh được thực hiện bằng máy phân tích GE trong Cell Analyzer 1000 Workstation bằng cách sử dụng môđun “Multi Target Analysis”. Các chế độ cài đặt để phân đoạn là như sau: tâm: diện tích tối thiểu 142,384µm², độ nhạy: 81, phương pháp: top-hat; tế bào: đặc trưng, diện tích: 2500 µm², độ nhạy: 60, phương pháp: top-hat vận năng; các vi cơ quan (các amastigote): cỡ hạt 1 – 3, 3 mức, độ nhạy: 90, dò trong toàn tế bào. Đối với mỗi lỗ, i) đếm tế bào THP-1 (đọc ra độc tố tế bào) và ii) số trung bình của các amastigote trên mỗi tế bào (đọc ra hiệu lực) được tính, cho cả hai trị số pEC₅₀.

Các kết quả của thử nghiệm *Leishmania donovani* trong đại thực bào

Các ví dụ 1-22, 23a, 24-27, 29-36, 38-44, 46-50 và 52 được thử nghiệm trong thử nghiệm *Leishmania donovani* trong đại thực bào.

Các ví dụ 1-10, 12, 13, 17-19, 21, 22, 24, 26, 27, 29-31, 33, 34, 34a, 35, 39-44 và 47 được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ nằm giữa 5,0 và 6,6 đối với *Leishmania donovani*. Các ví dụ 11, 15, 16, 20, 25, 36, 38 và 49 được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ nằm giữa 4,7 và 4,9 và các ví dụ 14, 23a, 32, 33a, 46, 48, 50 và 52 được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ là nhỏ hơn 4,3. Tất cả các ví dụ được thử nghiệm đều cho thấy có độc tính tế bào đối với các tế bào THP-1 với trị số pEC₅₀ là 4,4 hoặc nhỏ hơn. Ví dụ 4 được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ đối với *Leishmania donovani* là 5,8 và thể hiện hoạt tính tế bào đối với các tế bào THP-1 với trị số pEC₅₀ nhỏ hơn 4,3.

Các hợp chất sau đây cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm 1 và được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ đối với *Leishmania donovani* nhỏ hơn 4,3:

N-(4-xyano-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit, N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3,3-dimethylazetidin-1-carboxamit, N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-carboxamit, N-(4-flo-3-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)-2,2-dimethylpyrrolidin-1-carboxamit và N-(4-flo-2-metyl-5-(3-morpholinoimidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit.

Thử nghiệm 2: Thử nghiệm *Trypanosoma cruzi* trong tế bào

Các hợp chất được phân tán vào các đĩa thử nghiệm màu đen loại 384 lỗ (Greiner) bằng cách phân tán âm (LabCyte ECHO). Để xác định hiệu lực, mười một điểm, một trong ba đường cong pha loãng được tạo ra, với nồng độ lớn nhất là 50µM. Các tế bào cơ tim chuột H9C2 được phân tán vào bình thót cổ chứa môi trường mô T225 và sau 4 giờ chúng được gây nhiễm ký sinh trùng *T. cruzi* trypomastigotes trong 18 giờ trong cùng bình thót cổ chứa môi trường nuôi cấy mô T225 với bội số gây nhiễm là 1. Tiếp theo, phần còn lại bất kỳ không nhiễm trypomastigotes được rửa sạch bằng PBS và các tế bào H9C2 đã được gây nhiễm được thu gom bằng cách trypsin hóa. Sau đó, các tế bào H9C2 đã được gây nhiễm được cho vào các đĩa loại 384 lỗ chứa các hợp chất cần thử nghiệm,

với lượng 2500 tế bào trên mỗi lỗ trong môi trường DMEM với 2% FBS, 1% Penicillin/Streptomycin, 2mM L-Glutamine, 1mM Na Pyruvate và 25mM HEPES. Sau khi ủ trong 72h ở 37°C trong sự có mặt của 5% CO₂, các đĩa này được cố định và được nhuộm màu bằng formaldehyt 4% và 2µM Draq5 trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được chụp ảnh bằng hệ thống chụp ảnh chất lượng cao Perkin Elmer Opera bằng cách sử dụng vật kính khí 20x. Các ảnh được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống khối hợp nhất Acapella (Perkin Elmer). Thuật toán phân tích ảnh đầu tiên xác định nhân H9C2 sau đó là ranh giới tế bào chất và xác định các amastigote trong tế bào. Thuật toán này báo cáo số lượng ký sinh trùng trung bình trên mỗi tế bào H9C2, phần trăm tế bào H9C2 bị nhiễm và tổng số tế bào H9C2.

Kết quả của thử nghiệm *Trypanosoma cruzi* trong tế bào (thử nghiệm 2)

Các ví dụ 1-5, 7-42 và 44-51 được thử nghiệm trong thử nghiệm *Trypanosoma cruzi* trong tế bào và được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ đối với *Trypanosoma cruzi* nằm giữa 5,3 và 8,2, ngoại trừ các ví dụ 23a và 33a, mà được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ lần lượt là 4,5 và 4,9. Tất cả các ví dụ thử nghiệm đều được phát hiện thấy có độc tính tế bào đối với các tế bào RnH9c2 với pEC₅₀ dưới 4,3, ngoại trừ các ví dụ 7, 17, 19, 26, 28 và 37, mà được phát hiện thấy có độc tính tế bào đối với các tế bào RnH9c2 với pEC₅₀ lần lượt là 4,7, 5,3, 4,4, 4,4, 5,1 và 4,6. Ví dụ 4 được phát hiện thấy là có trị số pEC₅₀ đối với *Trypanosoma cruzi* là 7,4 và thể hiện độc tính tế bào đối với các tế bào RnH9c2 với pEC₅₀ là <4,3.

Thử nghiệm 3: Thử nghiệm tìm kiếm sự phát triển tế bào *Trypanosoma brucei*

Đánh giá khả năng tìm kiếm sự phát triển tế bào trypanosome (*T. b. brucei*, BSF427, VSG118) của hợp chất được thực hiện bằng cách sử dụng cải biến của thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào đã được mô tả bởi Raz và các đồng tác giả (Raz B.; Iten M.; Grete-Buhler Y.; Kaminski R.; Brun R. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T. b. rhodesiense* và *T. b. gambiense*) in vitro. Acta Trop. 1997, 68, 139–147). Các

hợp chất được hòa tan trong DMSO ở nồng độ cuối là 10 mM và được pha loãng hàng loạt theo bước nửa logarit (gấp $10^{0.5}$ lần - half log steps) để thu được khoảng nồng độ thử nghiệm cuối là 50 μ M đến 0,5nM. Hợp chất ở mỗi nồng độ (nồng độ cuối gấp 200 lần) được cho vào các đĩa môi trường nuôi cấy mô có 96 lỗ với thể tích là 1 μ L. Sau đó, 2000 tế bào trên mỗi lỗ trong môi trường phát triển thích hợp (HMI-9T đối với *T. brucei*, cải biến của HMI-9 như được mô bởi Hurumi và các đồng tác giả (Hirumi H.; Hirumi K. Continuous cultivation of *Trypanosoma brucei* blood stream forms in a medium containing a low concentration of serum-protein without feeder cell-layers. J. Parasitol. 1989, 75, 985–989.) trong đó 0,2mM 2-mercaptoetanol được thay bằng 0,056mM thioglycerol, và sau đó MEM với 10% FBS đối với MRC5) được thêm vào các cột 1–11 của các đĩa với thể tích là 199 μ L. 200 μ L môi trường được cho vào cột 12 để tạo ra mẫu đối chứng không chứa tế bào. Sau đó, các đĩa được ủ ở 37°C trong môi trường 5% CO₂ trong 69 giờ, trước khi bổ sung 20 μ L dung dịch rezasurin 500 μ M, và thời gian ủ tiếp là 4h. Sau đó, các đĩa được đọc trên máy đọc đĩa huỳnh quang BioTek flx800, và phần trăm ức chế được so sánh với các mẫu đối chứng thử nghiệm tối đa và tối thiểu. Các đường cong theo nồng độ được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phép hồi quy không tuyến tính sử dụng các trị số XLFit 4,2 và EC₅₀ được xác định.

Kết quả của thử nghiệm tìm kiếm sự phát triển tế bào *Trypanosoma brucei* (thử nghiệm 3)

Các ví dụ 1-5, 7-8, 11-15, 18 và 20 được thử nghiệm trong thử nghiệm tìm kiếm sự phát triển tế bào *Trypanosoma brucei* *Trypanosoma brucei*.

Tất cả các ví dụ được thử nghiệm đều được phát hiện thấy có trị số pEC₅₀ là nằm giữa 6,2 và 8,2 đối với *Trypanosoma brucei*, ví dụ 4 được phát hiện thấy là có trị số pEC₅₀ là 8,0 đối với *Trypanosoma brucei*.

Thử nghiệm 4: Thử nghiệm độ hòa tan - dò nitơ hóa huỳnh quang (ChemiLuminescent Nitro Detection-CLND)

I. Hợp chất

Dung dịch gốc DMSO 10mM chứa hợp chất được điều chế.

Dung môi và chất đệm

Dung môi hữu cơ dùng cho loại HPLC được sử dụng. Nước siêu tinh khiết (Milli-Q grade) được sử dụng. Chất đệm được điều chế bằng nước siêu tinh khiết và được lọc bằng cách sử dụng phễu lọc cameo 0,45 μ .

Dung dịch đệm hệ nước:

Muối đệm phosphat (Phosphate Buffer Saline - PBS) @ độ pH 7,4 được điều chế từ gói bột khô Sigma, P-3813. Mỗi gói được pha loãng thành 1 lít bằng nước đã khử ion. Độ pH được kiểm tra trước khi sử dụng dung dịch.

II. Quy trình

- a) Nồng độ DMSO được xác định. Các mẫu trống không chứa DMSO và các mẫu chuẩn chứa ondansetron và caffeine được cho vào các đĩa (cột 12, A,B,C,& D đối với các mẫu trống và E,F,G, & H đối với các mẫu chuẩn). Các đĩa được đẩy bằng lá kim loại. Khi các vạch ranh giới của các thiết bị dò UV và CLND xuất hiện ổn định, CLND được hạ xuống 0.
- b) Ngay khi việc xác định nồng độ DMSO hoàn tất, đĩa lọc được chuẩn bị từ các đĩa gốc bằng cách pha loãng 5 μ l dung dịch gốc chứa DMSO 10mM thành 100L bằng PBS có độ pH7,4.
- c) Sau khi các đĩa này được chuẩn bị, chúng được đẩy bằng nắp và để ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.
- d) Mẫu được lọc bằng cách sử dụng các đĩa lọc MILLIPORE MultiScreen Solubility (MSSLBPC10), sang các đĩa lỗ chứa V NUNC V. Các đĩa lọc được loại bỏ và đĩa NUNC được gắn bằng bột gắn đĩa.
- e) Thiết bị HPLC/CLND được cài đặt và để cân bằng. Pha động (MeOH:H₂O 1:1, tốc độ chảy: 0,2ml/phút, độ nhạy z10, Gain High). Các mẫu được chạy.
- f) Việc vẽ đường cong thử nghiệm được thực hiện bằng phép hồi quy tuyến tính và các giá trị độ hoà tan được báo cáo theo μ M.

Kết quả của thử nghiệm độ hòa tan (CLND)

Các ví dụ 1-5, 12-42 và 44-51-được thử nghiệm trong thử nghiệm độ hòa tan (CLND).

Tất cả các ví dụ được thử nghiệm đều được phát hiện thấy có độ hòa tan trung bình là $24\mu\text{M}$ hoặc cao hơn trong thử nghiệm này, ngoại trừ ví dụ 28, mà được phát hiện thấy có độ hòa tan trung bình là $<1\mu\text{M}$. Ví dụ 4 được phát hiện thấy có giá trị độ hòa tan trung bình là $\geq 444\mu\text{M}$.

Thử nghiệm 5: Thử nghiệm *Leishmania donovani* trong tế bào

Các hợp chất được phân tán vào các đĩa thử nghiệm màu đen loại 384 lỗ (Greiner) bằng cách phân tán âm (LabCyte ECHO). Để xác định hiệu lực, một trong ba đường cong pha loãng mười một điểm được tạo ra, với nồng độ cuối là $50\mu\text{M}$. Các tế bào cơ tim người THP-1 được phân tán vào bình thót cổ chứa môi trường nuôi cấy mô T225 và được biệt hóa bằng cách sử dụng 30nM PMA, sau 24 giờ chúng được gây nhiễm qua đêm sử dụng các amastigote của protein huỳnh quang xanh (Green Fluorescent Protein-eGFP) biểu hiện *Leishmania donovani* trong cùng bình thót cổ chứa môi trường nuôi cấy mô T225 với bội số gây nhiễm là 10. Tiếp theo, phần còn lại bất kỳ không nhiễm trypomastigote được rửa sạch bằng PBS và các tế bào THP-1 đã được gây nhiễm được thu gom bằng cách trypsin hóa. Sau đó các tế bào không bị nhiễm được cho vào các đĩa loại 384 lỗ chứa các hợp chất cần thử nghiệm, với lượng 3000 tế bào trên mỗi lỗ trong môi trường RPMI với 2% FBS và 25mM natri bicarbonat. Sau khi ủ 96 giờ ở 37°C trong sự có mặt của 5% CO_2 , các đĩa được cố định bằng 4% formaldehyt trong 30 phút, được rửa bằng PBS và nhuộm màu bằng $0,1\text{mg/mL}$ DAPI trong 30 phút và được rửa lại bằng PBS. Các đĩa được chụp ảnh bằng hệ thống chụp ảnh chất lượng cao Perkin Elmer Opera bằng cách sử dụng vật kính khí 20x với hai công dụng, một để nhuộm màu DAPI và một cho eGFP. Các ảnh được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống khối hợp nhất Acapella (Perkin Elmer). Thuật toán phân tích ảnh đầu tiên xác định nhân THP-1 sau đó là ranh giới tế bào chất và xác định các amastigote trong tế bào. Thuật toán này báo cáo

số lượng ký sinh trùng trung bình trên mỗi tế bào THP-1, phần trăm tế bào THP-1 bị nhiễm và tổng số tế bào THP-1.

Kết quả của thử nghiệm *Leishmania donovani* trong tế bào (thử nghiệm 5)

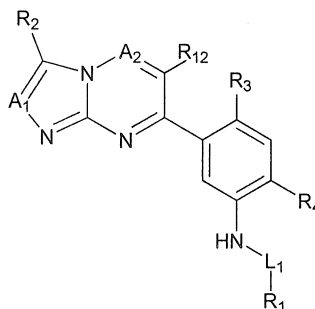
Các ví dụ 1-5, 12-37 và 39-51 được thử nghiệm trong thử nghiệm *Leishmania donovani* trong tế bào.

Các ví dụ 1-5, 12-13, 17-23, 24-31, 33, 34-37, 39-49 và 51 được phát hiện thấy có trị số pEC_{50} nằm giữa 5,0 và 6,9 đối với *Leishmania donovani*. Các ví dụ 14-16, 32, 33a và 50 được phát hiện thấy có trị số pEC_{50} nằm giữa 4,4 và 4,9 đối với *Leishmania donovani* trong khi ví dụ 23a được phát hiện thấy là có trị số pEC_{50} nhỏ hơn 4,3. Tất cả các ví dụ được thử nghiệm đều được phát hiện là thể hiện độc tính tế bào đối với các tế bào THP-1 với trị số pEC_{50} là nhỏ hơn 4,3, ngoại trừ các ví dụ 2, 3, 5, 16, 26, 28 và 37, các ví dụ này được phát hiện là thể hiện độc tính tế bào với trị số pEC_{50} là nằm giữa 4,3 và 4,9. Ví dụ 4 được phát hiện thấy là có trị số pEC_{50} đối với *Leishmania donovani* là 6,2 và thể hiện độc tính tế bào đối với tế bào THP-1 với pEC_{50} nhỏ hơn 4,3.

Đơn sáng chế bao gồm phần mô tả và yêu cầu bảo hộ này có thể được sử dụng làm cơ sở để yêu cầu hưởng quyền ưu tiên đối với các đơn nộp sau. Bộ yêu cầu bảo hộ của đơn nộp sau như vậy có thể đề cập đến dấu hiệu hoặc tổ hợp các dấu hiệu được mô tả trong bản mô tả này. Chúng có thể tạo thành các yêu cầu bảo hộ dạng sản phẩm, chế phẩm, quy trình, hoặc sử dụng và có thể bao gồm, bằng cách minh họa và không nhằm mục đích giới hạn, các yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó,



(I)

trong đó:

A_1 là CH;

A_2 được chọn từ CR_{13} và N;

R_1 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl, C_1 - C_6 alkoxy, $-OC_3$ - C_7 xycloalkyl và $NR_{10a}R_{10b}$; trong đó C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl và $-OC_3$ - C_7 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, C_1 - C_3 alkyl và halo;

L_1 là nhóm liên kết được chọn từ $-C(O)-$ và $-S(O)_n-$, trong đó n là 1 đến 2;

R_3 được chọn từ hydro, halo, methyl, metoxy và xyano;

R_4 được chọn từ hydro, halo, methyl, metoxy và xyano;

R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, X, $NR_{5a}R_{5b}$ và $-C(O)-R_{15}$;

Ar được chọn từ phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo và $-L_2-R_7$;

L_2 là nhóm liên kết được chọn từ liên kết, $-(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$, $-C_2$ - C_4 alkenyl-, $-OC_2$ - C_4 alkenyl-, $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$, và $-(CH_2)_pC(O)-(CH_2)_q-$; trong đó m là 1 đến 4 và p và q độc lập là 0 đến 4;

R_7 được chọn từ hydro; hydroxy; $NR_{8a}R_{8b}$; C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_1 - C_3 alkyl; C_3 - C_7 xycloalkyl; C_1 - C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm $NR_{14a}R_{14b}$; và phenyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ halo, metoxy và metyl;

Cy được chọn từ C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, C_5 - C_7 xycloalkenyl và C_5 - C_7 heteroxycloalkenyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, $NR_{11a}R_{11b}$, $=O$, $-C(O)-R_{15}$ và $-C(O)O-R_{15}$;

X được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl và C_1 - C_6 alkoxy, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, halo, $NR_{13a}R_{13b}$ và C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, trong đó C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm C_1 - C_3 alkyl;

R_{5a} được chọn từ hydro; C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ Ar và Cy; $-C(O)-R_9$; $-C(O)-OR_9$; và $-SO_2-R_9$;

R_{5b} được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{8a} và R_{8b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_9 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl, C_4 - C_7 heteroxycloalkyl, phenyl và C_5 - C_6 heteroaryl;

R_{10a} và R_{10b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{11a} và R_{11b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

R_{12} được chọn từ hydro, halo và metyl;

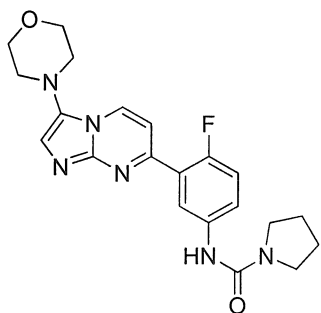
R_{13} được chọn từ hydro, C_1 - C_3 alkyl, $-C(O)-C_4$ - C_7 heteroxycloalkyl, $-C(O)-C_1$ - C_3 alkyl và $-C(O)-C_3$ - C_7 xycloalkyl;

R_{13a} và R_{13b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl;

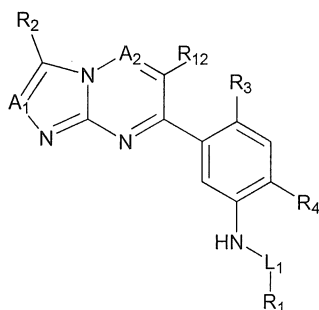
R_{14a} và R_{14b} độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_3 alkyl; và

R_{15} được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, Ar, C_3 - C_7 xycloalkyl và C_4 - C_7 heteroxycloalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm C_1 - C_3 alkyl hoặc bằng một hoặc hai nhóm halo.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó L_1 là $-C(O)-$.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, và X.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R_2 là C_4 - C_7 heteroxycloalkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R_3 là hydro hoặc halo và R_4 là hydro, halo, hoặc methyl.
7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



8. Hợp chất có công thức (IA), hoặc muối của nó,



(IA)

trong đó:

A_1 là CH;

A_2 được chọn từ CR_{13} và N;

R_1 được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl, C_1 - C_6 alkoxy, $-OC_3$ - C_7 cycloalkyl và $NR_{10a}R_{10b}$; trong đó C_3 - C_7 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, phenyl, C_5 - C_6 heteroaryl

và $-\text{OC}_3\text{-C}_7\text{cycloalkyl}$ tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ hydroxy, metoxy, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$ và halo;

L_1 là nhóm liên kết được chọn từ $-\text{C}(\text{O})-$ và $-\text{S}(\text{O})_n-$; trong đó n là 1 đến 2;

R_3 được chọn từ hydro, halo, metyl, metoxy và xyano;

R_4 được chọn từ hydro, halo, metyl, metoxy và xyano;

R_2 được chọn từ hydro, halo, Ar, Cy, X và $\text{NR}_{5a}\text{R}_{5b}$;

Ar được chọn từ phenyl và $\text{C}_5\text{-C}_6\text{heteroaryl}$, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ $\text{NR}_{6a}\text{R}_{6b}$ và $-\text{L}_2\text{-R}_7$;

L_2 là nhóm liên kết được chọn từ liên kết, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}_2\text{-C}_4\text{alkenyl-}$ và $-\text{OC}_2\text{-C}_4\text{alkenyl-}$; trong đó m là 1 đến 4;

R_7 được chọn từ hydro, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xcycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, hydroxy và $\text{NR}_{8a}\text{R}_{8b}$;

Cy được chọn từ $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xcycloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycloalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_7\text{xcycloalkenyl}$ và $\text{C}_5\text{-C}_7\text{heteroxycycloalkenyl}$, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycycloalkyl}$ và $\text{NR}_{11a}\text{R}_{11b}$;

X được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$ và $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, metoxy, halo và $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycycloalkyl}$, trong đó $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycycloalkyl}$ tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

R_{5a} được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}_9$ và $-\text{SO}_2\text{-R}_9$;

R_{5b} được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

R_{6a} và R_{6b} độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

R_{8a} và R_{8b} độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$;

R_9 được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{xcycloalkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_7\text{heteroxycycloalkyl}$, phenyl và $\text{C}_5\text{-C}_6\text{heteroaryl}$;

R_{10a} và R_{10b} độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

R_{11a} và R_{11b} độc lập được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$;

R_{12} được chọn từ hydro, halo và metyl; và

R_{13} được chọn từ hydro và $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$.

9. Hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó.
10. Dược phẩm chứa (a) hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, và (b) chất mang dược dụng.
11. Tổ hợp chứa (a) hợp chất có công thức (I) hoặc (IA) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng của nó, và (b) ít nhất một thuốc điều trị bổ sung.