



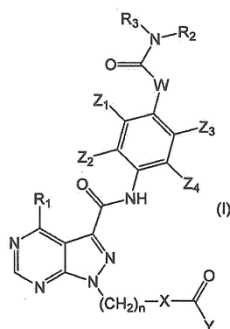
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 487/04; A61K 31/519; A61P 35/00 (13) B



1-0032587

(21) 1-2018-01273 (22) 31/08/2016
(86) PCT/JP2016/075380 31/08/2016 (87) WO2017/038838 09/03/2017
(30) 2015-172354 01/09/2015 JP
(45) 25/07/2022 412 (43) 27/08/2018 365A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) KAWAI, Yuichi (JP); IRIE, Hiroki (JP); SAGARA, Takeshi (JP); MIYADERA,
Kazutaka (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN HOẶC MUỐI CỦA HỢP CHẤT NÀY VÀ CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ YẾU TỔ TĂNG TRƯỞNG BIỂU BÌ NGƯỜI 2 (HER2), DƯỢC PHẨM, CHẤT CHỐNG KHỐI U CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó X, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, W, n, R₁, R₂, và R₃ là như được định nghĩa trong bản mô tả, hoặc muối của nó; có tác dụng ức chế HER2 và có tác dụng kìm tế bào



Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (HER2), chất chống khối u chứa hợp chất này hữu dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến HER2, đặc biệt là bệnh ung thư, nhờ tác dụng ức chế HER2 này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolo[3,4-d]pyrimidin hoặc muối của nó mà có tác dụng ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (human epidermal growth factor 2-HER2) và được phẩm chứa chúng làm hoạt chất. Sáng chế còn đề cập đến chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (HER2) và chất chống khối u chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

HER2 (còn gọi là ErbB2) là tyrosin kinaza loại thụ thể thuộc họ ErbB.

HER2 được xem là một gen gây bệnh ung thư (Tài liệu phi sáng chế 1), và đã có báo cáo về sự biểu hiện quá mức, đột biến, khuếch đại gen HER2 và những vấn đề tương tự ở nhiều bệnh ung thư khác nhau (Tài liệu phi sáng chế 2). Đã được báo cáo rằng những tín hiệu thể hiện sự sống sót, sinh trưởng, v.v., của các tế bào ung thư tăng lên bởi việc kích hoạt quá trình truyền tín hiệu của HER2 và đường truyền xuôi của nó ở các tế bào ung thư có sự biểu hiện quá mức hoặc sự bất bình thường gen HER2 (Các Tài liệu phi sáng chế 3 và 4).

Do đó, một chất ức chế mà có khả năng kiểm soát hoạt tính kinaza của HER2 có lẽ sẽ tạo ra tác dụng chống khối u nhờ việc ức chế quá trình truyền tín hiệu của HER2 và đường truyền xuôi của nó ở các tế bào ung thư, và do đó được xem là hữu dụng để dùng làm thuốc chữa bệnh ung thư.

Đã biết Lapatinib (Tài liệu phi sáng chế 5), afatinib (Tài liệu phi sáng chế 6), và neratinib (Tài liệu phi sáng chế 7) là các hợp chất có hoạt tính ức chế HER2. Cũng đã biết là ba hợp chất này có hoạt tính ức chế cao đối với EGFR (epidermal growth factor receptor - thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì), ngoài HER2. Tuy nhiên, các hợp chất như vậy có thể gây ra những tác dụng phụ bất lợi do sự ức chế đường truyền tín hiệu

EGFR. Ví dụ, đã biết là các chất ức chế hướng đích EGFR thường gây ra các tác dụng phụ bất lợi như các vấn đề về da và các rối loạn đường dạ dày - ruột non, và dường như các tác dụng phụ bất lợi này đi kèm với quá trình ức chế đường truyền tín hiệu EGFR kiểu đại (Các Tài liệu phi sáng chế 8, 9, và 10).

Do đó, xét về khía cạnh giảm tác dụng phụ bất lợi, thì có nhu cầu về chế phẩm ức chế HER2 với mức chọn lọc cao mà có hoạt tính ức chế cao đối với HER2, nhưng có hoạt tính ức chế thấp đối với các kinaza khác như EGFR.

Tài liệu liên quan

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số WO 2015/022926

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Oncogene, 26, p. 6469-6487 (2007)

Tài liệu phi sáng chế 2: Cancer Treatment Reviews, 40, p. 770-780 (2014)

Tài liệu phi sáng chế 3: Gene & Cancer, 4, p. 187-195 (2013)

Tài liệu phi sáng chế 4: Oncogene, 19, p. 1647-1656 (2000)

Tài liệu phi sáng chế 5: Mol. Cancer Ther., 1, p. 85-94 (2001)

Tài liệu phi sáng chế 6: Oncogene, 27, p. 4702-4711 (2008)

Tài liệu phi sáng chế 7: Cancer Res., 64, p. 3958-3965 (2004)

Tài liệu phi sáng chế 8: Nature Reviews Cancer, 6, p. 803-812 (2006)

Tài liệu phi sáng chế 9: Expert Rev. Anticancer Ther., 13, p. 729-736 (2013)

Tài liệu phi sáng chế 10: Nature Reviews Clinical Oncology, 9, p. 98-109 (2012)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

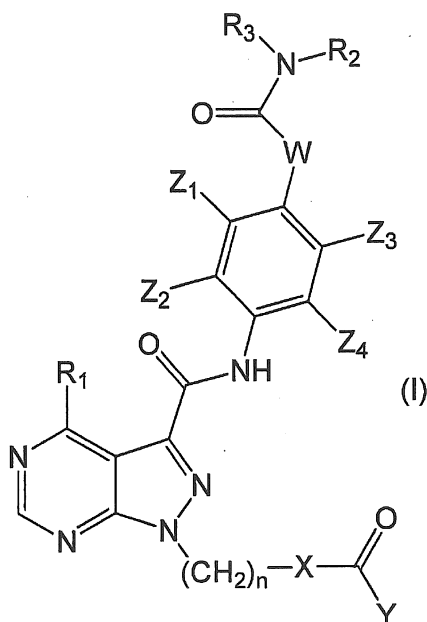
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrazolo[3,4-d]pyrimidin hoặc muối của nó mà có khả năng ức chế cao và chọn lọc HER2 so với EGFR, và được phẩm chứa chúng làm hoạt chất. Sáng chế còn đề cập đến chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (HER2) và chất chống khối u chứa hợp chất này.

Các thức giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích trên đây, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng và đã hoàn thành được sáng chế nhờ phát hiện ra rằng nhóm hợp chất có công thức (I) dưới đây, có pyrazolo[3,4-d]pyrimidin là cấu trúc cơ bản, có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với HER2 và có tính chọn lọc kinaza đối với HER2 và hữu dụng làm thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế đề xuất các mục từ [1] đến [13] dưới đây:

[1] Hợp chất có công thức (I) dưới đây hoặc muối của nó:



trong đó X là nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý được thế;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các

nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

R_1 là nhóm amino tùy ý được thế;

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế.

[2] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm amino;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

n là 0; và

R_1 là nhóm amino.

[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2] hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm amino tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử oxy, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

W là $-CH_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-NH-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm di(C1-C6 alkyl)amino.

[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm pyrrolidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen;

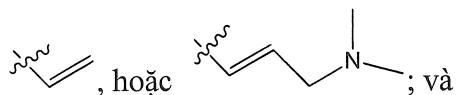
Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm dimethylaminomethyl.

[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm pyrrolidiny, nhóm methylpyrrolidiny, nhóm piperidiny, hoặc nhóm flopiperidiny;

Y là

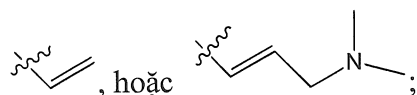


R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm metoxy, nhóm methyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm azetidiny tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl, nhóm pyrrolidiny, hoặc nhóm piperidiny.

[6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm pyrrolidiny, nhóm methylpyrrolidiny, nhóm piperidiny, hoặc nhóm flopiperidiny;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các

nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là -CH₂-, nguyên tử oxy, hoặc -NH-;

n bằng 0;

R₁ là nhóm amino; và

R₂ và R₃ giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm metoxy, nhóm methyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R₂ và R₃ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm hydroxyazetidiny, nhóm pyrrolidiny, hoặc nhóm piperidiny.

[7] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm các mục (1) đến (20) sau:

(1) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(2) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(3) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(4) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(5) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)naphtalen-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(6) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(7) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

- (8) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (9) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (10) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (11) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (12) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (13) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,3-dimetylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (14) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flo-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (15) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-(diflometoxy)-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (16) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-(flometoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (17) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (18) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (19) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit, và

(20) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2,5-diclo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit.

[8] Chế phẩm ức chế HER2 chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó ở dạng hoạt chất.

[9] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó.

[10] Thuốc chống khối u chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó ở dạng hoạt chất.

[11] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó để sử dụng trong việc ức chế HER2.

[12] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó để sử dụng làm thuốc.

[13] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó để sử dụng làm thuốc chống khối u.

Phần mô tả còn bộc lộ các mục từ [14] đến [18] sau:

[14] Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó để bào chế chế phẩm ức chế HER2.

[15] Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó để bào chế dược phẩm.

[16] Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó để bào chế thuốc chống khối u.

[17] Phương pháp ức chế HER2, bao gồm bước cung cấp một lượng hữu hiệu hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó cho đối tượng cần điều trị.

[18] Phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị khối u, bao gồm bước cung cấp một lượng hữu hiệu hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] hoặc muối của nó cho đối tượng cần điều trị.

Lapatinib (Tài liệu phi sáng chế 5), afatinib (Tài liệu phi sáng chế 6), và neratinib (Tài liệu phi sáng chế 7) được đề cập trên đây được biết như là các hợp chất liên quan đến sáng chế. Ba hợp chất này có cấu trúc 4-phenylaminoquinazolin hoặc 4-phenylaminoquinolin và khác biệt nhiều ở chỗ các hợp chất này không có cấu trúc pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, là dấu hiệu của hợp chất của sáng chế. Ngoài ra, một dấu hiệu của các hợp chất của sáng chế là có khả năng chọn lọc HER2 cao.

Ngược lại, hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế 1 là hợp chất pyrazolo[3,4-d]pyrimidin lại có nhóm benzoxazol hoặc nhóm oxazolopyridin trên phần tử thay thế ở vị trí 3 của nó và khác biệt nhiều về mặt cấu trúc ở chỗ hợp chất này không có nhóm 2-(4-aminophenyl)axetamit, nhóm 4-aminophenylcarbamate, hoặc 1-(4-aminophenyl)ure, là dấu hiệu của hợp chất của sáng chế. Hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế này là hợp chất ức chế tyrosin kinaza Bruton (BTK - Bruton's tyrosine kinase). Như được đề cập dưới đây, hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế này (Hợp chất của Ví dụ so sánh 1) có tác dụng kìm tế bào rất thấp khi đánh giá sử dụng các dòng tế bào biểu hiện quá mức HER2.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (I) hoặc muối của nó, chúng hữu dụng để làm chế phẩm ức chế HER2.

Đã thấy rằng hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế chọn lọc HER2 tuyệt vời và có tác dụng kìm tế bào ở các dòng tế bào ung thư. Ngoài ra, hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó ức chế mạnh và chọn lọc HER2 so với EGFR và do đó có thể thấy là có khả năng gây ra ít tác dụng phụ bất lợi và tính an toàn được cải thiện. Hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó hữu dụng để dùng làm tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức (I) của sáng chế là hợp chất có cấu trúc cơ bản là pyrazolo[3,4-d]pyrimidin và là hợp chất mới chưa được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong danh mục tài liệu trích dẫn, v.v.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "phần tử thay thế" là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm halogenoalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkyl-alkyl, nhóm aralkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm alkoxy, nhóm halogenoalkoxy, nhóm xycloalkoxy, nhóm xycloalkyl-alkoxy, nhóm aralkyloxy, nhóm alkylthio, nhóm xycloalkyl-alkylthio, nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-alkylamino, nhóm xycloalkyl-alkylamino, nhóm axyl, nhóm axyloxy, nhóm oxo, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm aralkyloxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm dị vòng no hoặc không no, nhóm hydrocacbon thơm, và nhóm heteroxyclyloxy no. Khi phần tử thay thế có mặt, số lượng của nó thường là 1, 2, hoặc 3.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nguyên tử halogen" là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkyl" có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về chúng là các nhóm C1-C6 alkyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, và nhóm hexyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm halogenoalkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và có từ 1 đến 13 nguyên tử halogen (nhóm halogeno-C1-C6 alkyl). Các ví dụ về chúng là các nhóm halogeno-C1-C6 alkyl như nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm floetyl, nhóm 1,1,1-trifloetyl, nhóm monoflo-n-propyl, nhóm perflo-n-propyl, và nhóm perfloisopropyl và ưu tiên là các nhóm halogeno-C1-C4 alkyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ cụ thể về "nhóm xycloalkyl" là các nhóm C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, và nhóm xycloheptyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm xycloalkyl-alkyl" là các nhóm C1-C4 alkyl được thế bằng C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmetyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclopentylmetyl, nhóm xyclohexylmetyl, và nhóm xycloheptylmetyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm aralkyl" là các nhóm C7-C13 aralkyl như nhóm benzyl, nhóm phenetyl, nhóm naphtylmetyl, và nhóm fluorenylmetyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkenyl" có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng và nghĩa là nhóm hydrocacbon không no có ít nhất một liên kết đôi. Các ví dụ về chúng là các nhóm C2-C6 alkenyl như nhóm vinyl, nhóm alyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-metyl-2-propenyl, nhóm isopropenyl, nhóm 1-, 2-, hoặc 3-butenyl, nhóm 2-, 3-, hoặc 4-pentenyl, nhóm 2-metyl-2-butenyl, nhóm 3-metyl-2-butenyl, nhóm 5-hexenyl, nhóm 1-xyclopentenyl, nhóm 1-xyclohexenyl, và nhóm 3-metyl-3-butenyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkynyl" có thể là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng và nghĩa là nhóm hydrocacbon không no có ít nhất một liên kết ba. Các ví dụ về chúng là các nhóm C2-C6 alkynyl như nhóm etynyl, nhóm 1- hoặc 2-propynyl, nhóm 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, và nhóm 1-metyl-2-propynyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkoxy" có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về chúng là các nhóm C1-C6 alkoxy như nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, nhóm isopentyloxy, và nhóm hexyloxy.

Trong bản mô tả này, "nhóm halogenoalkoxy" là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và có từ 1 đến 13 nguyên tử halogen (nhóm halogeno-C1-C6 alkoxy). Các ví dụ về chúng là các nhóm halogeno-C1-C6 alkoxy như nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm triflometoxy, nhóm triclometoxy, nhóm

floetoxy, nhóm 1,1,1-trifloetoxy, nhóm monoflo-n-propoxy, nhóm perflo-n-propoxy, và nhóm perflo-isopropoxy và ưu tiên là các nhóm halogeno-C1-C4 alkoxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm xycloalkoxy" là các nhóm C3-C7 xycloalkoxy như nhóm xyclopropoxy, nhóm xyclobutoxy, nhóm xyclopentyloxy, nhóm xyclohexyloxy, và nhóm xycloheptyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm xycloalkyl-alkoxy" là các nhóm C1-C4 alkoxy được thế bằng C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm xyclobutylmetoxy, nhóm xyclopentylmetoxy, nhóm xyclohexylmetoxy, và nhóm xycloheptylmetoxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm aralkyloxy" là các nhóm C7-C13 aralkyloxy như nhóm benzyloxy, nhóm phenetyloxy, nhóm naphtylmetyloxy, và nhóm fluorenylmetyloxy.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkylthio" có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về chúng là các nhóm C1-C6 alkylthio như nhóm metylthio, nhóm etylthio, nhóm n-propylthio, nhóm isopropylthio, nhóm n-butylthio, nhóm isobutylthio, nhóm tert-butylthio, nhóm n-pentylthio, nhóm isopentylthio, và nhóm hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm xycloalkyl-alkylthio" là các nhóm C1-C4 alkylthio được thế bằng C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmetylthio, nhóm xyclobutylmetylthio, nhóm xyclopentylmetylthio, nhóm xyclohexylmetylthio, và nhóm xycloheptylmetylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm monoalkylamino" là các nhóm amino được thế một lần bằng nhóm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm metylamino, nhóm etylamino, nhóm n-propylamino, nhóm isopropylamino, nhóm n-butylamino, nhóm isobutylamino, nhóm tert-butylamino, nhóm n-pentylamino, nhóm isopentylamino, và nhóm hexylamino.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm dialkylamino" là các nhóm amino được thế hai lần bằng C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm dimethylamino,

nhóm diethylamino, nhóm di(n-propyl)amino, nhóm diisopropylamino, nhóm di(n-butyl)amino, nhóm diisobutylamino, nhóm di(tert-butyl)amino, nhóm di(n-pentyl)amino, nhóm diisopentylamino, nhóm dihexylamino, nhóm metyletylamino, và nhóm metylisopropylamino.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm xycloalkyl-alkylamino" là các nhóm C1-C4 alkylamino được thế bằng C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmetylamino, nhóm xyclobutylmetylamino, nhóm xyclopentylmetylamino, nhóm xyclohexylmetylamino, và nhóm xycloheptylmetylamino.

Trong bản mô tả này, "nhóm axyl" nghĩa là nhóm alkylcacbonyl hoặc nhóm arylcacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkylcacbonyl" là các nhóm (C1-C6 alkyl)cacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm metylcacbonyl, nhóm etylcacbonyl, nhóm n-propylcacbonyl, nhóm isopropylcacbonyl, nhóm n-butylcacbonyl, nhóm isobutylcacbonyl, nhóm tert-butylcacbonyl, nhóm n-pentylcacbonyl, nhóm isopentylcacbonyl, và nhóm hexylcacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm arylcacbonyl" là các nhóm (C6-C13 aryl)cacbonyl như nhóm phenylcacbonyl, nhóm naphtylcacbonyl, nhóm fluorenylcacbonyl, nhóm anthrylcacbonyl, nhóm biphenylylcacbonyl, nhóm tetrahydronaphtylcacbonyl, nhóm cromanylcacbonyl, nhóm 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphtalenylcacbonyl, nhóm indanylcacbonyl, và nhóm phenanthrylcacbonyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm axyloxy" nghĩa là nhóm alkylcacbonyloxy hoặc nhóm arylcacbonyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkylcacbonyloxy" là các nhóm (C1-C6 alkyl)cacbonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh như nhóm metylcacbonyloxy, nhóm etylcacbonyloxy, nhóm n-propylcacbonyloxy, nhóm isopropylcacbonyloxy, nhóm n-butylcacbonyloxy, nhóm isobutylcacbonyloxy, nhóm tert-butylcacbonyloxy, nhóm n-pentylcacbonyloxy, nhóm isopentylcacbonyloxy, và nhóm hexylcacbonyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm arylcacbonyloxy" là các nhóm (C6-C13 aryl)cacbonyloxy như nhóm phenylcacbonyloxy, nhóm naphtylcacbonyloxy, nhóm fluorenylcacbonyloxy, nhóm anthrylcacbonyloxy, nhóm biphenylylcacbonyloxy, nhóm tetrahydronaphtylcacbonyloxy, nhóm cromanylcacbonyloxy, nhóm 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphtalenylcacbonyloxy, nhóm indanylcacbonyloxy, và nhóm phenanthrylcacbonyloxy.

Trong bản mô tả này, "nhóm alkoxycacbonyl" có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về chúng là các nhóm (C1-C6 alkoxy)cacbonyl như nhóm metoxycacbonyl, nhóm etoxycacbonyl, nhóm propoxycacbonyl, nhóm isopropoxycacbonyl, nhóm butoxycacbonyl, nhóm isobutoxycacbonyl, nhóm tert-butoxycacbonyl, nhóm pentyloxycacbonyl, nhóm isopentyloxycacbonyl, và nhóm hexyloxycacbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm aralkyloxycacbonyl" là các nhóm (C7-C13 aralkyl)oxycacbonyl như nhóm benzyloxycacbonyl, nhóm phenetyloxycacbonyl, nhóm naphtylmetyloxycacbonyl, và nhóm fluorenylmetyloxycacbonyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm dị vòng no" là nhóm dị vòng no có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ cụ thể về chúng là nhóm morpholino, nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny, nhóm piperaziny, nhóm 4-metyl-1-piperaziny, nhóm tetrahydrofurany, nhóm tetrahydropyrany, nhóm tetrahydrothiopheny, nhóm thiazolidiny, và nhóm oxazolidiny.

Trong bản mô tả này, "nhóm dị vòng không no" là nhóm dị vòng một vòng hoặc đa vòng không no một phần hoặc không no hoàn toàn có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ về chúng là nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm furyl, nhóm pyrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl, nhóm triazolopyridyl,

nhóm benzimidazolyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzothienyl, nhóm benzofuranyl, nhóm purinyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm metylenedioxyphenyl, nhóm etylenedioxyphenyl, và nhóm dihydrobenzofuranyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm hydrocacbon thơm" là các nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm như nhóm phenyl, nhóm toluy, nhóm xylyl, nhóm naphtyl, nhóm antraxenyl, nhóm phenanthryl, nhóm fluorenyl, và nhóm tetrahydronaphtyl.

Trong bản mô tả này, "nhóm heteroxyclyloxy no" là nhóm heteroxyclyloxy no có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ cụ thể về chúng là nhóm morpholinyl, nhóm 1-pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm 4-metyl-1-piperazinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrothiophenyl, nhóm thiazolidinyl, và nhóm oxazolidinyl.

Thuật ngữ "CA-CB", dùng khi mô tả một nhóm trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm có từ A đến B nguyên tử cacbon. Ví dụ, "nhóm C1-C6 alkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và "nhóm oxy C6-C14 hydrocacbon thơm" được dùng để chỉ nhóm oxy liên kết với nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "từ A đến B nguyên tử vòng" nghĩa là số lượng các nguyên tử tạo nên vòng (số lượng của các nguyên tử vòng) là từ A đến B. Ví dụ, "nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 nguyên tử vòng" nghĩa là nhóm dị vòng no, trong đó số lượng các nguyên tử vòng là từ 4 đến 10.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, X là nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý được thế. Ở đây, "nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng" là nhóm dị vòng no từ 4 đến 10 nguyên tử vòng chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng và còn chứa từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác nhau hoặc giống nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh trong vòng. Các ví dụ về chúng là nhóm azetidiny, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm

piperazinyl, nhóm morpholinyl, nhóm octahydroquinolinyl, và nhóm octahydroindolyl.

Tốt hơn nếu nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng là nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng chứa một nguyên tử nitơ trong vòng, tốt hơn nữa là nhóm pyrrolidinyl hoặc nhóm piperidinyl, vẫn tốt hơn nữa là nhóm 1,3-pyrrolidinyl hoặc nhóm 1,3-piperidinyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm 1,3-piperidinyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" mà có thể đưa vào nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng là phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm amino, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl, vẫn tốt hơn nữa là nguyên tử flo hoặc nhóm metyl, tốt hơn thêm nữa là nguyên tử flo.

Tốt hơn nếu nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl là nhóm pyrrolidinyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm pyrrolidinyl tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, vẫn tốt hơn nữa là nhóm pyrrolidinyl, nhóm metylpyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm flopiperidinyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm piperidinyl hoặc nhóm flopiperidinyl.

Trong hợp chất có công thức (I), tốt hơn nếu X là nhóm dị vòng no chứa nitơ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý được thế, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm amino, vẫn tốt hơn nữa là nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm pyrrolidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm pyrrolidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý

có phần tử thay thế là nguyên tử halogen, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm pyrrolidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm metyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử flo, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm piperidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử flo, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm piperidinyl.

Tốt hơn nếu nguyên tử nitơ trong nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng được biểu thị bởi X liên kết với nhóm cacbonyl của $-COY$ trong công thức (I).

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$. R_4 , R_5 , và R_6 sẽ được đề cập dưới đây.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng.

Tốt hơn nếu "nhóm C2-C6 alkenyl" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm vinyl, nhóm propenyl, nhóm butenyl, nhóm pentenyl, nhóm hexenyl, nhóm xyclopropenyl, nhóm xyclobutenyl, nhóm xyclopentenyl, hoặc nhóm xyclohexenyl, tốt hơn nữa là nhóm vinyl, nhóm propenyl, nhóm butenyl, nhóm xyclopropenyl, hoặc nhóm xyclobutenyl, vẫn tốt hơn nữa là nhóm vinyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-propenyl, hoặc nhóm isopropenyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm vinyl.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkoxy" trong "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm butoxy, nhóm pentyloxy, hoặc nhóm hexyloxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, hoặc nhóm butoxy, vẫn tốt hơn nữa là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm sec-butoxy, hoặc nhóm tert-butoxy, tốt hơn thêm nữa là nhóm metoxy.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nguyên tử flo.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, vẫn tốt hơn nữa là nhóm metoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm etoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm propoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm butoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm pentyloxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, hoặc nhóm hexyloxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, tốt hơn thêm nữa là nhóm metoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm etoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm propoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, hoặc nhóm butoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm metoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm etoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm n-propoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm isopropoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm n-butoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm sec-butoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, hoặc nhóm tert-butoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm metoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, nhóm etoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, nhóm n-propoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, nhóm isopropoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, nhóm n-butoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, nhóm sec-butoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, hoặc nhóm tert-butoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, đặc biệt tốt hơn là nhóm metoxy, nhóm flometoxy, hoặc nhóm diflometoxy.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkyl" trong "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm butyl, nhóm pentyl, hoặc nhóm hexyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, hoặc nhóm tert-butyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là phần tử thay thế như được mô tả trên đây.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm C1-C6 alkyl không được thế, tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm butyl, nhóm pentyl, hoặc nhóm hexyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, hoặc nhóm tert-butyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm amino được thế tùy ý" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nhóm alkyl, tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkyl, vẫn tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm butyl, nhóm pentyl, hoặc nhóm hexyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, hoặc nhóm tert-butyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm methyl.

Tốt hơn nếu nhóm amino tùy ý được thế được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm mono- hoặc di-alkylamino, tốt hơn nữa là nhóm mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, vẫn tốt hơn nữa là nhóm di(C1-C6 alkyl)amino, tốt hơn thêm nữa là nhóm di(C1-C4 alkyl)amino, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm dimethylamino.

Tốt hơn nếu "nhóm C3-C7 cycloalkyl" trong "nhóm C3-C7 cycloalkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm cyclopropyl, nhóm cyclobutyl, nhóm cyclopentyl, nhóm cyclohexyl, hoặc nhóm cycloheptyl, tốt hơn nữa là nhóm cyclopropyl, nhóm cyclobutyl, nhóm cyclopentyl, hoặc nhóm cyclohexyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm cyclopropyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm C3-C7 cycloalkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là phần tử thay thế như được mô tả trên đây.

Tốt hơn nếu "nhóm C3-C7 cycloalkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm C3-C7 cycloalkyl không được thế, tốt hơn nữa là nhóm cyclopropyl, nhóm cyclobutyl, nhóm cyclopentyl, nhóm cyclohexyl, hoặc nhóm cycloheptyl, tốt hơn

thêm nữa là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, hoặc nhóm xyclohexyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm xyclopropyl.

Tốt hơn nếu "nhóm hydrocacbon thơm C6-C14" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

"Nhóm dị vòng không no" được biểu thị bởi Z_1 , Z_2 , Z_3 , hoặc Z_4 là nhóm dị vòng một vòng hoặc đa vòng không no một phần hoặc không no hoàn toàn có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh. Các ví dụ về chúng là nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm furyl, nhóm pyrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl, nhóm triazolopyridyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzothienyl, nhóm benzofuranyl, nhóm purinyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm metylendioxyphenyl, nhóm etylendioxyphenyl, và nhóm dihydrobenzofuranyl. Tốt hơn nếu nhóm dị vòng không no là nhóm dị vòng một vòng hoặc hai vòng không no từ 4 đến 14 nguyên tử vòng có một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng một vòng không no hoàn toàn từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, vẫn tốt hơn nữa là nhóm dị vòng một vòng không no hoàn toàn từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử oxy, tốt hơn thêm nữa là nhóm furyl.

"Dị vòng no hoặc không no từ 5 đến 7 nguyên tử vòng" tạo bởi Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 , cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, là dị vòng không no một phần, không no hoàn toàn, hoặc no từ 5 đến 7 nguyên tử vòng có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh.

Tốt hơn nếu số lượng nguyên tử khác loại trong vòng là từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Tốt hơn nếu nguyên tử khác loại là nguyên tử nitơ và/hoặc nguyên tử oxy.

Tốt hơn nếu dị vòng không no hoặc dị vòng no từ 5 đến 7 nguyên tử vòng là vòng pyrol, vòng pyrazol, vòng imidazol, vòng pyridin, vòng pyrazin, vòng pyrimidin, hoặc vòng dioxolan, tốt hơn nữa vòng pyridin hoặc vòng dioxolan.

Cũng tốt hơn nếu vòng được tạo bởi Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 , cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, là vòng benzen.

Trong hợp chất có công thức (I), tốt hơn nếu Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc nhóm dị vòng một vòng hoặc hai vòng không no từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, tốt hơn nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng một vòng hoặc hai vòng không no từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, vẫn tốt hơn nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm amino tùy ý được thế

bằng nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, và nguyên tử lưu huỳnh, hoặc Z₁ và Z₂, hoặc Z₃ và Z₄ tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, vẫn tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm mono- hoặc di(C1-C6 alkyl)amino, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử oxy, hoặc Z₁ và Z₂, hoặc Z₃ và Z₄ tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, vẫn tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử flo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm di(C1-C6 alkyl)amino, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử oxy, hoặc Z₁ và Z₂, hoặc Z₃ và Z₄ tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng, vẫn tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z₁ và Z₂, hoặc Z₃ và Z₄ tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan, vẫn tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, hoặc nhóm metyl, hoặc Z₁ và Z₂, hoặc Z₃ và Z₄ tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$. Tốt hơn nếu W là $-\text{CH}_2-$ hoặc nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là $-\text{CH}_2-$.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, n là số nguyên từ 0 đến 2. Tốt hơn nếu n là 0 hoặc 1, tốt hơn nữa là 0.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, R_1 là nhóm amino tùy ý được thế. Ở đây, các ví dụ về "phần tử thay thế" mà có thể được đưa vào nhóm amino là các phần tử thay thế như được mô tả trên đây.

Tốt hơn nếu nhóm amino tùy ý được thế được biểu thị bởi R_1 là nhóm amino không được thế.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkoxy" trong "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế" được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, hoặc nhóm hexyloxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, hoặc nhóm tert-butoxy, tốt hơn thêm nữa là nhóm metoxy.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là phần tử thay thế như được mô tả trên đây.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế" được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là nhóm C1-C6 alkoxy không được thế, tốt hơn nữa là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, hoặc nhóm hexyloxy, tốt hơn thêm nữa là nhóm

metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, hoặc nhóm tert-butoxy, đặc biệt tốt hơn là nhóm metoxy.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkyl" trong "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, hoặc nhóm hexyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, hoặc nhóm tert-butyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm metyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkoxy, tốt hơn là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, hoặc nhóm hexyloxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, hoặc nhóm tert-butoxy, tốt hơn thêm nữa là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là nhóm C1-C6 alkyl không được thế hoặc nhóm C1-C6 alkyl được thế bằng C1-C6 alkoxy, tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkyl không được thế, vẫn tốt hơn nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, hoặc nhóm hexyl.

Trong trường hợp có một phần tử thay thế, số lượng của phần tử thay thế này là không có giới hạn cụ thể. Khi phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkoxy, tốt hơn nếu số lượng của nó là 1.

Tốt hơn nếu "nhóm hydrocacbon thơm C6-C14" trong "nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế" được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là nhóm phenyl hoặc nhóm naphthyl, tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế" được biểu thị bởi R_2 hoặc R_3 là các phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nguyên tử halogen. Tốt hơn nếu nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen là nhóm phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo, tốt hơn nữa là nhóm phenyl, nhóm flophenyl, nhóm diflophenyl, nhóm triflophenyl, nhóm clophenyl, nhóm diclophenyl, hoặc nhóm triclophenyl, vẫn tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

"Nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng" trong "nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế" được tạo bởi R_2 và R_3 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, là nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng và chứa thêm từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh trong vòng.

Tốt hơn nếu nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng là nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng chứa một nguyên tử nitơ, tốt hơn nữa là nhóm azetidiny, nhóm pyrrolidiny, hoặc nhóm piperidiny.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế" là các phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nhóm hydroxyl.

Tốt hơn nếu nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, tốt hơn nữa là nhóm azetidiny, nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny, nhóm hydroxyazetidiny, nhóm hydroxypyrrolidiny, hoặc nhóm hydroxypiperidiny, vẫn tốt hơn nữa là nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny, hoặc nhóm hydroxyazetidiny.

Trong hợp chất có công thức (I), tốt hơn nếu R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no

chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế, tốt hơn nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkoxy, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen, hoặc R₂ và R₃ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế, vẫn tốt hơn nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc R₂ và R₃ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl, tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc R₂ và R₃ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm metoxy, nhóm metyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R₂ và R₃ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm azetidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm metoxy, nhóm metyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R₂ và R₃ tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm hydroxyazetidinyl, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là mỗi trong số chúng là nhóm metyl.

Trong hợp chất có công thức (I) của sáng chế, R₄, R₅, và R₆ giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkyl" trong "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi R₄, R₅, hoặc R₆ là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, hoặc nhóm hexyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, hoặc nhóm tert-butyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, hoặc nhóm isopropyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm metyl.

Các ví dụ về "phần tử thay thế" đối với "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi R₄, R₅, hoặc R₆ là các phần tử thay thế như được mô tả trên đây. Tốt hơn nếu phần tử thay thế là nhóm dialkylamino hoặc nhóm dị vòng no, tốt hơn nữa là nhóm di(C1-C6 alkyl)amino hoặc nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng có nguyên tử nitơ, vẫn tốt hơn nữa là nhóm di(C1-C4 alkyl)amino hoặc nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng có nguyên tử nitơ, tốt hơn thêm nữa là nhóm dimethylamino, nhóm metyletylamino, nhóm diethylamino, nhóm metylisopropylamino, nhóm 1-piperidinyl, hoặc nhóm 1-pyrrolidinyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm dimethylamino.

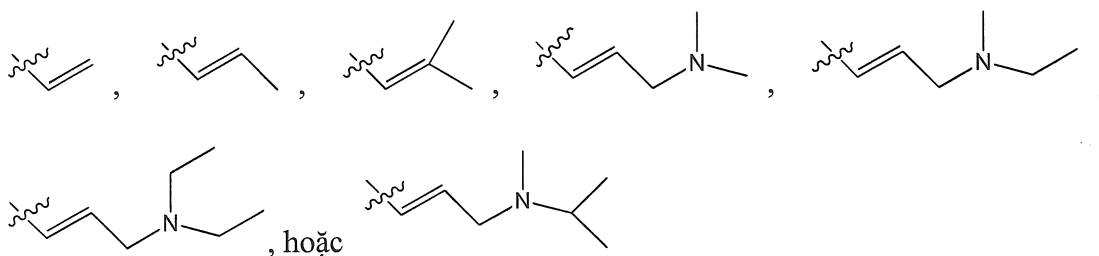
Số lượng phần tử thay thế là không có giới hạn cụ thể và tốt hơn là 1.

Tốt hơn nếu "nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế" được biểu thị bởi R₄, R₅, hoặc R₆ là nhóm C1-C6 alkyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm di(C1-C6 alkyl)amino hoặc nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng có nguyên tử nitơ, tốt hơn nữa là nhóm C1-C4 alkyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm di(C1-C4 alkyl)amino hoặc nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng có nguyên tử nitơ, vẫn tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm metylisopropylaminomethyl, nhóm dimethylaminoethyl, nhóm diethylaminoethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrrolidinylmethyl, tốt hơn thêm nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm metylisopropylaminomethyl, nhóm dimethylaminoethyl, hoặc nhóm diethylaminoethyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là nhóm methyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, hoặc nhóm metylisopropylaminomethyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm dimethylaminomethyl.

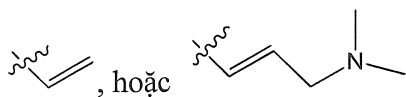
Trong hợp chất có công thức (I), tốt hơn nếu R₄, R₅, và R₆ giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm di(C1-C6 alkyl)amino hoặc nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng có nguyên tử nitơ, vẫn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl tùy ý có phần tử

thay thế là nhóm di(C1-C4 alkyl)amino hoặc nhóm dị vòng no từ 4 đến 8 nguyên tử vòng có nguyên tử nitơ, tốt hơn thêm nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm dimethylaminoethyl, nhóm diethylaminoethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrrolidinylmethyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm dimethylaminoethyl, hoặc nhóm diethylaminoethyl, vẫn tốt hơn thêm nữa là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, hoặc nhóm methylisopropylaminomethyl, đặc biệt tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm dimethylaminomethyl.

Trong hợp chất có công thức (I), tốt hơn nếu $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ được biểu thị bởi Y là



đặc biệt tốt hơn là



Hợp chất được ưu tiên là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý được thế;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

R_1 là nhóm amino tùy ý được thế;

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 10 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm amino;

Y là $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7

xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 nguyên tử vòng, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

Y là $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm amino tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử oxy, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm di(C1-C6 alkyl)amino.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm pyrrolidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen;

Y là $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm amino tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 nguyên tử vòng có một nguyên tử oxy, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 nguyên tử vòng;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

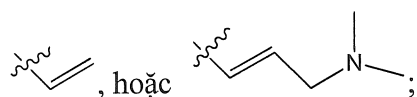
R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 nguyên tử vòng tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl; và

R_4 , R_5 , và R_6 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm dimethylaminometyl.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm pyrrolidinyl, nhóm methylpyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm flopiperidinyl;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử flo, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là $-CH_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-NH-$;

n bằng 0;

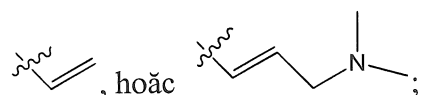
R_1 là nhóm amino; và

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm metoxy, nhóm methyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm azetidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm pyrrolidinyl, nhóm methylpyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm flopiperidinyl;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n bằng 0;

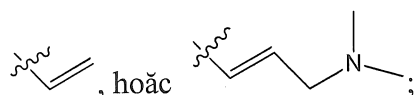
R_1 là nhóm amino; và

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm metoxy, nhóm methyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm hydroxyazetidiny, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm pyrrolidinyl, nhóm methylpyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm flopiperidinyl;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là $-\text{CH}_2-$ hoặc nguyên tử oxy;

n bằng 0;

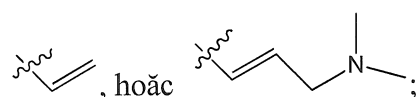
R_1 là nhóm amino; và

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm metoxy, nhóm metyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm hydroxyazetidiny, nhóm pyrrolidiny, hoặc nhóm piperidiny.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm pyrrolidiny, nhóm metylpyrrolidiny, nhóm piperidiny, hoặc nhóm flopiperidiny;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các

nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là $-\text{CH}_2-$ hoặc nguyên tử oxy;

n bằng 0;

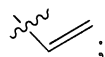
R_1 là nhóm amino; và

mỗi trong số R_2 và R_3 là nhóm methyl.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm piperidinyl hoặc nhóm flopiperidinyl;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là $-\text{CH}_2-$ hoặc nguyên tử oxy;

n bằng 0;

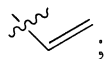
R_1 là nhóm amino; và

mỗi trong số R_2 và R_3 là nhóm methyl.

Hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất của sáng chế có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó

X là nhóm piperidinyl;

Y là



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, hoặc nhóm metyl, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen;

W là $-\text{CH}_2-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino; và

mỗi trong số R_2 và R_3 là nhóm metyl.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất của sáng chế có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 79 được điều chế như nêu trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Trong số chúng, các hợp chất được ưu tiên có thể là:

(1) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(2) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(3) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(4) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

- (5) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)naphtalen-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (6) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (7) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (8) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (9) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (10) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (11) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (12) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (13) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,3-dimetylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (14) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flo-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (15) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-(diflometoxy)-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (16) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-(flometoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(17) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(18) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

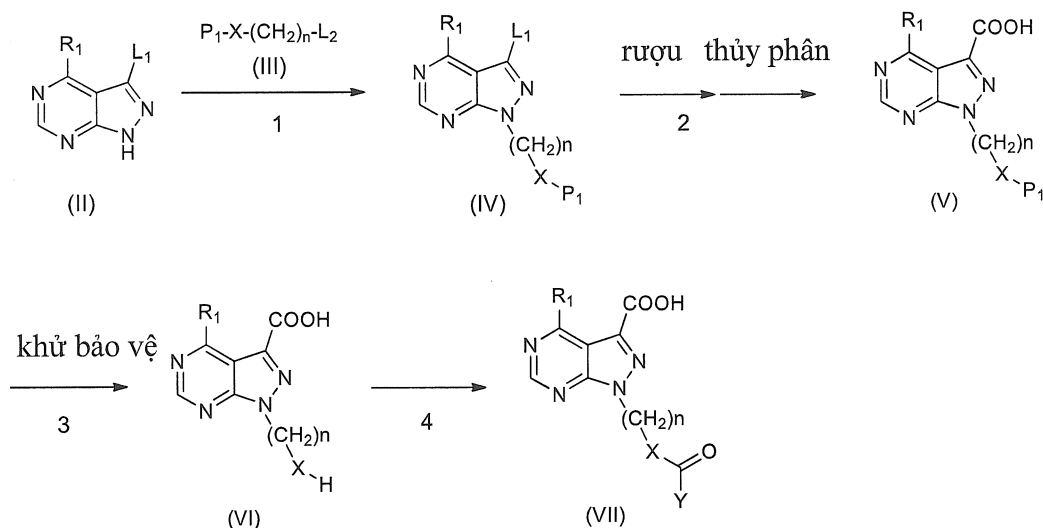
(19) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit, và

(20) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2,5-diclo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit.

Tiếp theo, phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ được mô tả.

Hợp chất (I) của sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp điều chế được nêu dưới đây hoặc phương pháp nêu trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, phương pháp điều chế hợp chất (I) của sáng chế không giới hạn ở các ví dụ về phản ứng này.

Phương pháp điều chế 1



trong đó L_1 và L_2 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm rời chuyển; P_1 là nhóm bảo vệ cho nhóm amino trong X; và X, Y, và n được định nghĩa như nêu trên.

Bước thứ nhất: Điều chế hợp chất có công thức (IV) bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức (II) và công thức (III).

Trong công thức (II), tốt hơn nếu nhóm rời chuyển được biểu thị bởi L_1 là nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot. Hợp chất này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong công thức (III), các ví dụ về nhóm rời chuyển L_2 là nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, metansulfonat, và p-toluensulfonat. Hợp chất này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức (III) có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (II).

Khi hợp chất có công thức (III) được sử dụng làm tác nhân alkyl hóa, bước này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ là: các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, xesi hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; và các amin hữu cơ như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và colidin. Được ưu tiên là kali cacbonat.

Lượng của bazơ được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (II).

Các ví dụ về dung môi là: các dung môi có cực không proton như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, và N-metylpyrrolidin-2-on; các ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; và các nitril như axetonitril. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc ở dạng hỗn hợp. Được ưu tiên là N,N-dimetylaxetamit.

Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C.

Hợp chất có công thức (IV) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây hoặc có thể dùng trong bước kế tiếp mà không cần tách và tinh chế.

Bước thứ 2: Điều chế hợp chất có công thức (V) bằng cách cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và, nếu cần, bazơ, trong dung môi mà không tạo ra phản ứng phụ với sự có mặt của rượu trong khí quyển cacbon monoxit.

Trong bước này, áp suất của cacbon monoxit thường nằm trong khoảng từ 1 atm đến 10 atm (1 đến 10 bar), ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 atm đến 5 atm (1 đến 5 bar).

Lượng rượu được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (IV). Ví dụ về hợp chất rượu bao gồm metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, diethylaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hydroxyetyl)morpholin, 3-morpholinopropanol, và diethylamino-propanol.

Kim loại chuyển tiếp mà có thể được sử dụng trong bước này là, ví dụ, chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclotetan). Nếu cần thì bổ sung phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin).

Lượng kim loại chuyển tiếp được sử dụng thay đổi phụ thuộc vào loại chất xúc tác và thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (IV). Lượng phối tử được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 4 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (IV).

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Lượng của bazơ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (IV).

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ về chúng là các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol, etanol), các dung môi có cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Sau phản ứng, tạo ra hỗn hợp este tương ứng với hợp chất axit carboxylic (V) và rượu được sử dụng. Do đó, hỗn hợp este này được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (V) bằng phản ứng thủy phân.

Phản ứng thủy phân được thực hiện có sử dụng bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như dietylamin, diisopropylamin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và natri hydroxit.

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng thủy phân. Các ví dụ về chúng là các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, xylene), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxietan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol và etanol), các dung môi có cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nếu thời gian phản ứng thủy phân nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng thủy phân nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Hợp chất có công thức (V) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây hoặc có thể dùng trong bước kế tiếp mà không cần tách và tinh chế.

Bước thứ 3: Điều chế hợp chất có công thức (VI) bằng cách khử bảo vệ nhóm amino được bảo vệ trong hợp chất có công thức (V).

Phương pháp khử bảo vệ có thể là phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, phương pháp được mô tả trong *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. (1981) hoặc phương pháp tương đương. Các ví dụ về nhóm bảo vệ là tert-butyloxycarbonyl.

Khi nhóm tert-butyloxycarbonyl được sử dụng làm nhóm bảo vệ, tốt hơn nếu quá trình khử bảo vệ được thực hiện trong điều kiện axit. Các ví dụ về axit là axit clohydric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit metansulfonic, và axit tosylic. Theo cách khác, cũng được ưu tiên là quá trình khử bảo vệ sử dụng axit Lewis. Các ví dụ về chúng là trimetylsilyl iodua và phức chất bo triflorua-dietyl ete.

Tốt hơn nếu lượng của axit được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (V).

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ về dung môi được sử dụng là các rượu (ví dụ, metanol), các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, xylen), các hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, clorofom, 1,2-dicloetan), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxietan, tetrahydrofuran), các dung môi có cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit), và các hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 120°C, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 90°C.

Hợp chất có công thức (VI) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây hoặc có thể dùng trong bước kế tiếp mà không cần tách và tinh chế.

Bước thứ 4: Điều chế hợp chất có công thức (VII) bằng phản ứng ngưng tụ hợp chất có công thức (VI) với axit carboxylic được biểu thị bởi Y-COOH hoặc axit halogenua được biểu thị bởi Y-C(=O)-L (L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom).

Khi axit carboxylic được biểu thị bởi Y-COOH được sử dụng làm tác nhân phản ứng, phản ứng được thực hiện sử dụng từ 0,5 đến 10 mol, ưu tiên là từ 1 đến 3 mol, axit carboxylic ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VI) với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ thích hợp.

Axit carboxylic này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ được ưu tiên về chúng là: các rượu như rượu isopropanolic và tert-butylic; các hydrocacbon như toluen và benzen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua và clorofom; các ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; các

dung môi có cực không proton như dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-methylpyrrolidinon, và dimetyl sulfoxit; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Các ví dụ về tác nhân nhưng tự là diphenylphosphoryl azit, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit, tổ hợp 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-dimetylimidazolini clorua, và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauroni hexaflophosphat.

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Ưu tiên là lượng của bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VI).

Khi axit halogenua được biểu thị bởi $Y-C(=O)-L$ (L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom) được sử dụng làm tác nhân phản ứng, phản ứng được thực hiện sử dụng từ 0,5 đến 5 mol, ưu tiên là từ 0,9 đến 1,1 mol axit halogenua ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VI).

Axit halogenua này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ được ưu tiên về chúng là: nước; các hydrocacbon như toluen và benzen; các hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua và clorofom; các ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; các nitril như axetonitril; các dung môi có cực không proton như dimetylformamit, dimetylaxetamit, và N-metylpyrrolidinon; và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C , ưu tiên là nằm trong khoảng từ -20 đến 50°C .

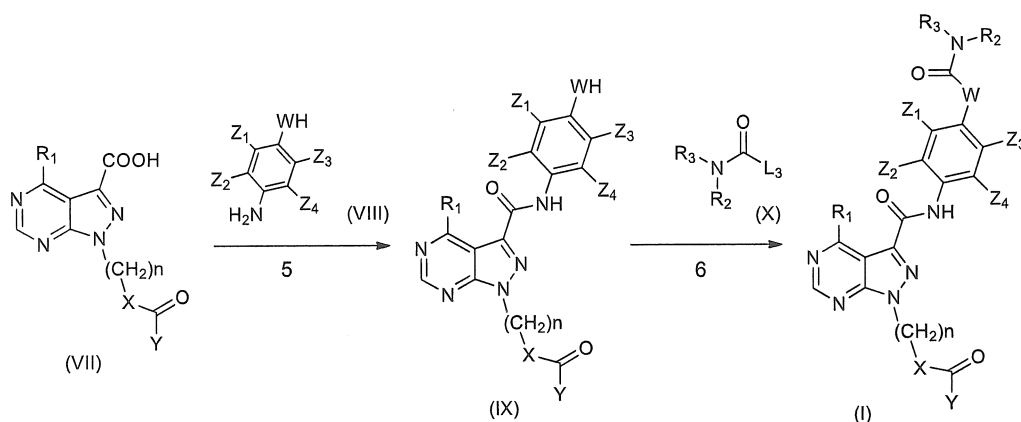
Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Ưu tiên là lượng của bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VI).

Hợp chất có công thức (VII) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây.

Phương pháp điều chế 2



trong đó L₃ là nhóm rời chuyển; và X, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, W, n, R₁, R₂, và R₃ được định nghĩa như nêu trên.

Bước thứ 5: Điều chế hợp chất có công thức (IX) bằng phản ứng ngưng tụ hợp chất có công thức (VII) với hợp chất có công thức (VIII).

Phản ứng được thực hiện sử dụng từ 0,5 đến 10 mol, ưu tiên là từ 1 đến 3 mol hợp chất có công thức (VIII) ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VII) với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ thích hợp làm tác nhân phản ứng. Hợp chất anilin này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ được ưu tiên về chúng là rượu isopropanolic, tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Các ví dụ về tác nhân nhưng tự là diphenylphosphoryl azit, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphoni, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit, tổ hợp 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-dimetylimidazolini clorua, và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauroni hexaflophosphat.

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimethylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Lượng của bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VII).

Hợp chất có công thức (IX) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây hoặc có thể dùng trong bước kế tiếp mà không cần tách và tinh chế.

Bước thứ 6: Điều chế hợp chất của sáng chế có công thức (I) từ hợp chất có công thức (IX) và hợp chất có công thức (X).

Trong công thức (X), tốt hơn nếu nhóm rời chuyển được biểu thị bởi L_3 là clo, brom, iot, este của axit metansulfonic, hoặc este của axit p-toluensulfonic. Hợp chất có công thức (X) là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức (X) có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (IX).

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, xesi hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; và các amin hữu cơ như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và colidin.

Lượng của bazơ được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (IX).

Các ví dụ về dung môi có thể được sử dụng là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpyrrolidin-2-on, axetonitril, và các dung môi hỗn hợp của chúng.

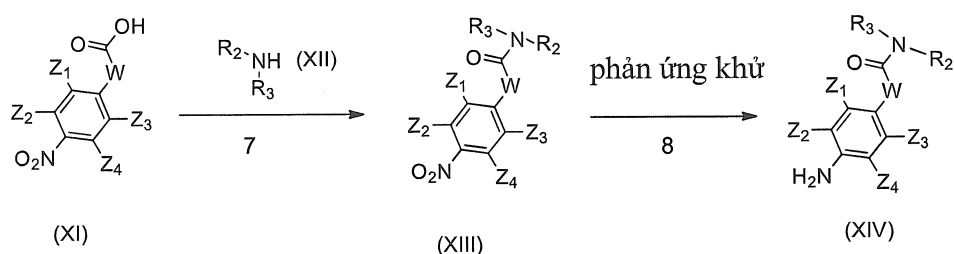
Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C.

Hợp chất có công thức (I) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây.

Tương tự, hợp chất (I) của sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp điều chế dưới đây:

Phương pháp điều chế 3



trong đó Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , W , R_2 , và R_3 được định nghĩa như nêu trên.

Bước thứ 7: Điều chế hợp chất có công thức (XIII) bằng phản ứng ngưng tụ hợp chất có công thức (XI) với hợp chất có công thức (XII).

Phản ứng được thực hiện sử dụng từ 0,5 đến 10 mol, ưu tiên là từ 1 đến 3 mol hợp chất có công thức (XII) ứng với 1 mol hợp chất có công thức (XI) với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ thích hợp làm tác nhân phản ứng. Amin (XII) này là sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ được ưu tiên về chúng là rượu isopropanolic, tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ là diphenylphosphoryl azit, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit, tổ hợp 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-dimetylimidazolini clorua, và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauroni hexaflophosphat.

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các

bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Lượng của bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (XI).

Hợp chất có công thức (XIII) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây hoặc có thể dùng trong bước kế tiếp mà không cần tách và tinh chế.

Bước thứ 8: Điều chế hợp chất có công thức (XIV) bằng phản ứng khử hợp chất có công thức (XIII) bằng chất xúc tác kim loại.

Chất xúc tác kim loại để dùng trong bước này là sắt, paladi, niken reagent, hoặc các chất tương tự. Khí hydro, axit formic, hoặc các chất tương tự có thể được sử dụng làm tác nhân khử.

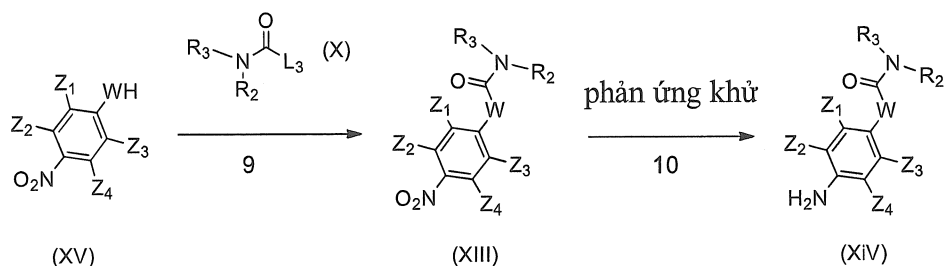
Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ về chúng là các rượu (ví dụ, metanol, etanol), các ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan), các dung môi có cực không proton (ví dụ, dimethylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Hợp chất có công thức (XIV) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây.

Phương pháp điều chế 4



trong đó L_3 là nhóm rời chuyển; và Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , W , R_2 , và R_3 được định nghĩa như nêu trên.

Bước thứ 9: Điều chế hợp chất có công thức (XIII) từ hợp chất có công thức (XV) và hợp chất có công thức (X).

Hợp chất có công thức (X) có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (XV).

Các ví dụ về tác nhân phản ứng dùng trong phản ứng là dialkylcarbamoyl clorua, este S-metyl dialkylcarbamoyl, và diclometylen dialkylimini clorua. Các tác nhân phản ứng này là các sản phẩm có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tác nhân phản ứng này có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (XV).

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, xesi hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; và các amin hữu cơ như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, lutidin, và colidin.

Lượng của bazơ được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 2 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (XV).

Các ví dụ về dung môi phản ứng có thể được sử dụng là N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpyrolidin-2-on, axetonitril, và các dung môi hỗn hợp của chúng.

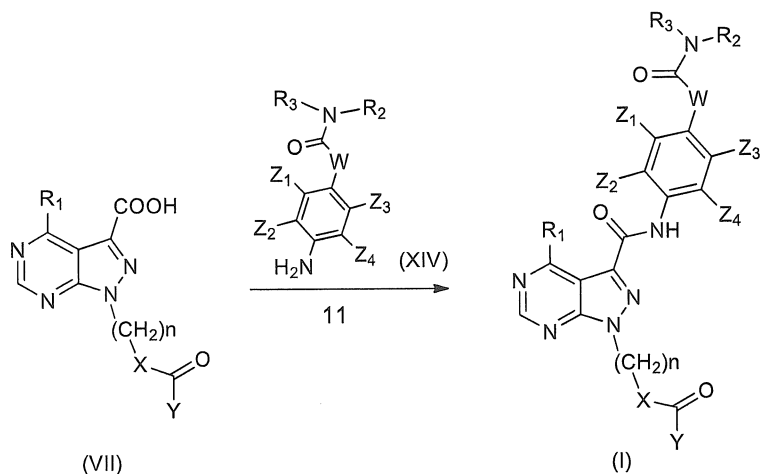
Tốt hơn nếu thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C.

Hợp chất có công thức (XIII) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây hoặc có thể dùng trong bước kế tiếp mà không cần tách và tinh chế.

Bước thứ 10: Điều chế hợp chất có công thức (XIV) bằng phản ứng khử từ hợp chất có công thức (XIII). Hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp giống như phương pháp trong bước thứ 8 được mô tả trên đây.

Phương pháp điều chế 5



trong đó X, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, W, n, R₁, R₂, và R₃ được định nghĩa như nêu trên.

Bước thứ 11: Điều chế hợp chất của sáng chế có công thức (I) bằng phản ứng ngưng tụ hợp chất có công thức (VII) với hợp chất có công thức (XIV).

Phản ứng được thực hiện sử dụng từ 0,5 đến 10 mol, ưu tiên là từ 1 đến 3 mol hợp chất có công thức (XIV) ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VII) với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ thích hợp làm tác nhân phản ứng.

Dung môi phản ứng không có giới hạn cụ thể miễn là dung môi đó không can thiệp vào phản ứng. Các ví dụ được ưu tiên về chúng là rượu isopropanolic, tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, và các dung môi hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ là diphenylphosphoryl azit, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit, tổ hợp 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-dimetylimidazolini clorua, và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauroni hexaflophosphat.

Đối với phản ứng này, nếu cần, có thể bổ sung bazơ. Các ví dụ về bazơ là: các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Lượng của bazơ được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, ứng với 1 mol hợp chất có công thức (VII).

Hợp chất của sáng chế có công thức (I) thu được có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tinh chế và tách đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được đề cập dưới đây.

Trong các phương pháp điều chế từ 1 đến 5 được mô tả trên đây, đối với nhóm amino, nhóm imino, nhóm hydroxy, nhóm carboxyl, nhóm cacbonyl và nhóm amit, và nhóm chức có proton hoạt tính như indol, có thể sử dụng tác nhân phản ứng được bảo vệ trong bước thích hợp trong mỗi phương pháp điều chế, hoặc nhóm bảo vệ của chúng có thể được đưa vào nhóm chức bằng những phương pháp thông thường và sau đó có thể loại bỏ nhóm bảo vệ.

Không có giới hạn cụ thể về "nhóm bảo vệ đối với nhóm amino hoặc nhóm imino" miễn là nhóm bảo vệ có chức năng này. Các ví dụ về chúng là: các nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm p-metoxylbenzyl, nhóm 3,4-dimetoxylbenzyl, nhóm o-nitrobenzyl, nhóm p-nitrobenzyl, nhóm benzhydryl, nhóm trityl, và nhóm cumyl; các nhóm alkanoyl thấp như nhóm formyl, nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm butyryl, nhóm pivaloyl, nhóm trifloaxetyl, và nhóm tricloaxetyl; nhóm benzoyl; các nhóm arylalkanoyl như nhóm phenylaxetyl và nhóm phenoxyaxetyl; các nhóm alkoxycarbonyl thấp như nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm propyloxycarbonyl, và nhóm tert-butoxycarbonyl; các nhóm aralkyloxycarbonyl như nhóm p-nitrobenzyloxycarbonyl và nhóm phenetyloxycarbonyl; các nhóm alkylsilyl thấp như nhóm trimethylsilyl và nhóm tert-butyldimethylsilyl; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm trimethylsilyl etoxymetyl; các nhóm alkylsulfonyl thấp như nhóm methylsulfonyl, nhóm ethylsulfonyl, và nhóm tert-butylsulfonyl; các nhóm alkylsulfinyl thấp như nhóm tert-butylsulfinyl; các nhóm arylsulfonyl như nhóm benzenesulfonyl và nhóm toluenesulfonyl; và các imit như nhóm phthalimit. Được ưu tiên là nhóm trifloaxetyl, nhóm axetyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm trimethylsilyl etoxymetyl, hoặc nhóm cumyl.

Không có giới hạn cụ thể về "nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy" miễn là nhóm bảo vệ có chức năng này. Các ví dụ về chúng là: các nhóm alkyl thấp như nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, và nhóm tert-butyl; các nhóm alkylsilyl thấp như nhóm trimethylsilyl và nhóm tert-butyldimethylsilyl; các nhóm alkoxymetyl thấp như

nhóm metoxymetyl và nhóm 2-metoxyetoxymetyl; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm trimetylsilyletoxymetyl; các nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm p-metoxybenzyl, nhóm 2,3-dimetoxymetyl, nhóm o-nitrobenzyl, nhóm p-nitrobenzyl, và nhóm trityl; và các nhóm axyl như nhóm formyl, nhóm axetyl, và nhóm trifloaxetyl. Được ưu tiên là nhóm methyl, nhóm metoxymetyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm trimetylsilyletoxymetyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, hoặc nhóm axetyl.

Không có giới hạn cụ thể về "nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxyl" miễn là nhóm bảo vệ có chức năng này. Các ví dụ về chúng là: các nhóm alkyl thấp như nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, và nhóm tert-butyl; các nhóm halo-alkyl thấp như nhóm 2,2,2-tricloetyl; các nhóm alkenyl thấp như nhóm allyl; nhóm trimetylsilyletoxymetyl; và các nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm p-metoxybenzyl, nhóm p-nitrobenzyl, nhóm benzhydryl, và nhóm trityl. Ưu tiên là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm tert-butyl, nhóm allyl, nhóm benzyl, nhóm p-metoxybenzyl, hoặc nhóm trimetylsilyletoxymetyl.

Không có giới hạn cụ thể về "nhóm bảo vệ đối với nhóm cacbonyl" miễn là nhóm bảo vệ có chức năng này. Các ví dụ về chúng là các ketal và axetal như etylen ketal, trimetylen ketal, dimetyl ketal, etylen axetal, trimetylen axetal, và dimetyl axetal.

Không có giới hạn cụ thể về "nhóm bảo vệ đối với nhóm amit hoặc nhóm chức có proton hoạt tính như indol" miễn là nhóm bảo vệ có chức năng này. Các ví dụ về chúng là: các nhóm alkyl thấp như nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, và nhóm tert-butyl; các nhóm alkylsilyl thấp như nhóm trimetylsilyl và nhóm tert-butyldimetylsilyl; các nhóm alkoxymetyl thấp như nhóm metoxymetyl và nhóm 2-metoxyetoxymetyl; nhóm tetrahydropyranyl; nhóm trimetylsilyletoxymetyl; các nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm p-metoxybenzyl, nhóm 2,3-dimetoxymetyl, nhóm o-nitrobenzyl, nhóm p-nitrobenzyl, và nhóm trityl; và các nhóm axyl như nhóm formyl, nhóm axetyl, và nhóm trifloaxetyl. Được ưu tiên là nhóm methyl, nhóm metoxymetyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm trimetylsilyletoxymetyl, nhóm tert-butyldimetylsilyl, hoặc nhóm axetyl.

Phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ được sử dụng tùy thuộc vào loại nhóm bảo vệ, độ bền của hợp chất mong muốn, v.v., và được thực hiện theo, ví dụ, như mô tả trong tài liệu (xin xem Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 1999) hoặc tương đương, ví dụ, tiến hành dung môi phân sử dụng axit hoặc bazơ, tức là, ví dụ, cho lượng 0,01 mol đến lượng dư lớn axit, ưu tiên là axit trifloaxetic, axit formic, hoặc axit clohydric, hoặc lượng bằng mol đến lượng dư lớn bazơ, ưu tiên là kali hydroxit hoặc canxi hydroxit, vào để tác động; tiến hành khử hóa học sử dụng phức chất kim loại halogenua hoặc các chất tương tự; hoặc tiến hành khử xúc tác sử dụng chất xúc tác paladi-cacbon, chất xúc tác niken Raney hoặc các chất tương tự.

Mỗi hợp chất có công thức (I) của sáng chế và hợp chất trung gian của chúng có thể dễ dàng được tách và tinh chế bằng các quy trình tách và tinh chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về chúng có thể là cô đặc, cô đặc bằng áp suất thấp, chiết bằng dung môi, tái kết tinh, tái kết tủa, sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo điều chế, sắc ký cột, và sắc ký lớp mỏng điều chế.

Khi hợp chất của sáng chế có các đồng phân quang học, đồng phân lập thể, tautome, hoặc đồng phân quay, chất đồng phân bất kỳ trong số các chất đồng phân này và các hỗn hợp của chúng đều được bao hàm trong hợp chất của sáng chế. Raxemat của hợp chất của sáng chế hoặc các dạng hoạt tính quang học được tách từ raxemat cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế. Có thể thu được mỗi trong số các chất đồng phân này ở dạng hợp chất riêng rẽ nhờ các phương pháp tổng hợp và phương pháp tách (cô đặc, chiết bằng dung môi, sắc ký cột, tái kết tinh, v.v.) đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất của sáng chế cũng bao hàm các tautome.

Hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó có thể ở dạng tinh thể. Dạng tinh thể đơn hoặc hỗn hợp đa hình cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó. Các tinh thể có thể được điều chế bằng cách kết tinh theo phương pháp kết tinh đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó có thể là

solvat (ví dụ, hydrat) hoặc có thể không phải solvat. Cả hai đều được bao hàm trong hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó. Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I) hoặc các chất tương tự cũng được bao hàm trong hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó.

Tiền dược chất của hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Tiền dược chất được dùng để chỉ hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó bằng cách phản ứng với enzym, dịch dạ dày, hoặc các chất tương tự trong điều kiện sinh lý *in vivo*, tức là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó bằng quá trình thủy phân, khử, oxy hóa enzym, v.v., hoặc hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó bằng quá trình thủy phân, v.v., bằng dịch dạ dày hoặc các chất tương tự. Theo cách khác, tiền dược chất của hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó có thể được chuyển hóa thành hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó trong điều kiện sinh lý như được mô tả trong Hirokawa-Shoten Ltd. (1990) "Iyakuhin no Kaihatsu (Development of drugs in English)", Vol. 7, Molecular Design, p. 163-198.

Không có giới hạn cụ thể về muối của hợp chất của sáng chế miễn là muối đó được dụng. Muối của hợp chất của sáng chế nghĩa là muối thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa học hữu cơ. Các ví dụ có thể là: khi hợp chất có nhóm carboxyl, muối cộng bazơ của nhóm carboxyl; và khi hợp chất có nhóm amino hoặc nhóm dị vòng bazơ, muối cộng axit của nhóm amino hoặc nhóm dị vòng bazơ.

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

Các ví dụ về muối cộng axit là: các muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, và perchlorat; các muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, fumarat, tartrat,

xitrat, ascorbat, và trifloaxetat; và các sulfonat như metansulfonat, isethionat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat.

Hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế HER2 tuyệt vời. Hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó cũng có tính chọn lọc tuyệt vời đối với HER2. Do đó, hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó hữu dụng để dùng làm thuốc chống khối u và cũng có lợi là có rất ít tác dụng phụ bất lợi được cho là do sự ức chế các kinaza khác gây ra.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "HER2" được dùng để chỉ HER2 động vật có vú không phải người hoặc người và ưu tiên là HER2 của người. Thuật ngữ "HER2" cũng bao hàm các isoform.

Hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó hữu dụng làm thuốc dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến HER2, bởi vì hoạt tính ức chế HER2 tuyệt vời của chúng.

Các ví dụ về "bệnh liên quan đến HER2" là các bệnh, trong đó việc loại bỏ, kìm hãm và/hoặc ức chế chức năng của HER2 dẫn đến làm giảm khả năng mắc bệnh, giảm triệu chứng, đỡ bệnh, và/hoặc khỏi hoàn toàn. Các ví dụ về bệnh như vậy là, nhưng không chỉ giới hạn ở, u ác tính. Tốt hơn nếu bệnh là u ác tính có biểu hiện quá mức HER2, khuếch đại gen HER2, hoặc đột biến HER2. Các ví dụ về "u ác tính" dự kiến là, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư ống dẫn mật hoặc túi mật, bệnh ung thư mật, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư mô liên kết xương hoặc mô mềm, bệnh ung thư máu, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư da, u não, và u trung biểu mô. Tốt hơn nếu u ác tính là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ống dẫn mật hoặc túi mật, bệnh ung thư mật, bệnh ung thư bàng quang, hoặc bệnh ung thư ruột kết, tốt hơn nữa là

bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư mật, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, hoặc bệnh ung thư thực quản, vẫn tốt hơn nữa là bệnh ung thư vú hoặc bệnh ung thư dạ dày.

Đối với việc sử dụng hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó làm thuốc, các dạng liều lượng khác nhau, nếu cần, chứa chất mang dược dụng có thể được bào chế thích ứng với mục đích phòng ngừa hoặc điều trị. Dạng có thể là dạng bất kỳ trong số, ví dụ, các tác nhân dùng đường miệng, dung dịch tiêm truyền, thuốc đạn, thuốc mỡ, và miếng dán. Mỗi trong số các dạng liều lượng này có thể được bào chế theo phương pháp bào chế thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau thường được sử dụng làm dược liệu được dùng làm chất mang dược dụng. Chế phẩm rắn có bổ sung tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, tác nhân phủ, hoặc các chất tương tự, và chế phẩm lỏng có bổ sung dung môi, chất làm tan, tác nhân tạo huyền phù, chất tạo trương lực, chất điều chỉnh độ pH hoặc chất đệm, tác nhân làm dịu, hoặc các chất tương tự. Nếu cần, các chất phụ gia dược dụng như chất sát trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất giảm nhẹ, và chất làm bền cũng có thể được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược là lactoza, sacaroza, D-manitol, tinh bột, xenluloza tinh thể, và canxi silicat.

Các ví dụ về chất kết dính là hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, bột xi rô maltoza, và hypromeloza.

Các ví dụ về chất gây rã là natri starch glycolat, carmeloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, và tinh bột được pregelatin hóa một phần.

Ví dụ về chất làm trơn là bột talc, magie stearat, este của axit béo với sucroza, axit stearic, và natri stearyl fumarat.

Các ví dụ về tác nhân phủ là etylxenluloza, aminoalkyl metacrylat copolyme RS, hypromeloza, và sacaroza.

Ví dụ về dung môi là nước, propylen glycol, và nước muối.

Các ví dụ về chất làm tan là polyetylen glycol, etanol, α -xylodextrin, macrogol 400, và polysorbate 80.

Ví dụ về tác nhân tạo huyền phù là carageenan- xenluloza tinh thể, carmeloza natri, và dầu thầu dầu được hydro hóa bằng polyoxyetylen.

Các ví dụ về tác nhân tạo trương lực là natri clorua, glyxerin, và kali clorua.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH hoặc chất đệm là natri xitrat, axit clohydric, axit lactic, axit phosphoric, và natri dihydro phosphat.

Các ví dụ về tác nhân làm dịu là procain hydroclorua và lidocain.

Các ví dụ về chất sát trùng là etyl p-hydroxybenzoat, cresol, và benzalkoni clorua.

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

Các ví dụ về chất tạo màu là titan oxit, sắt sesquioxit, Food Blue No. 1, và đồng clophyl.

Các ví dụ về chất giảm nhẹ là aspartam, sacarin, sucraloza, l-mentol, và hương liệu bạc hà.

Ví dụ về chất ổn định bao gồm natri pyrosulfit, natri edetat, axit erythorbic, magie oxit, và dibutylhydroxytoluen.

Chế phẩm rắn dùng đường miệng có thể được bào chế bằng cách bổ sung tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất giảm nhẹ, hoặc các chất tương tự vào hợp chất của sáng chế và sau đó bào chế viên nén, viên nén được phủ, hạt, bột, viên nang, hoặc dạng tương tự theo phương pháp thông thường.

Chế phẩm tiêm truyền có thể được bào chế bằng cách bổ sung chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất làm bền, tác nhân tạo trương lực, chất gây tê cục bộ, hoặc các chất tương tự vào hợp chất của sáng chế và bào chế dung dịch tiêm truyền dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch theo phương pháp thông thường.

Lượng hợp chất của sáng chế chứa trong mỗi dạng đơn vị liều lượng được mô tả trên đây thay đổi theo triệu chứng của bệnh nhân dùng thuốc hoặc theo dạng liều lượng, v.v., và nói chung có lợi nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000 mg đối với các tác nhân dùng đường miệng, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg đối với dung dịch tiêm truyền, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg đối với thuốc đạn, trên dạng đơn vị liều lượng.

Liều lượng ngày của thuốc ở dạng liều lượng này thay đổi theo triệu chứng, trọng lượng cơ thể, tuổi tác, giới tính, v.v., của bệnh nhân và không thể khái quát hóa. Liều lượng ngày có thể thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5000 mg, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 mg hợp chất của sáng chế đối với đối tượng trưởng thành (trọng lượng cơ thể: 50 kg), và tốt hơn nếu liều lượng này được dùng một lần một ngày hoặc chia nhỏ khoảng hai hoặc ba phần dùng rồi dùng trong một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, không dự định là phạm vi của sáng chế chỉ giới hạn ở các ví dụ này theo cách diễn giải bất kỳ.

Các loại tác nhân phản ứng khác nhau được sử dụng trong các Ví dụ đều có bán trên thị trường trừ khi được chỉ ra khác. Purif-Pack(R) SI được sản xuất bởi Moritex Corp., KP-Sil(R) Silica Prepacked Column được sản xuất bởi Biotage Japan Ltd., hoặc HP-Sil(R) Silica Prepacked Column được sản xuất bởi Biotage Japan Ltd. được sử dụng trong sắc ký cột silica gel.

Purif-Pack(R) NH được sản xuất bởi Moritex Corp. hoặc KP-NH(R) Prepacked Column được sản xuất bởi Biotage Japan Ltd. được sử dụng trong sắc ký cột silica gel cơ bản.

Kieselgel(TM) 60F254, Art. 5744 được sản xuất bởi Merck KGaA hoặc NH₂ Silica Gel 60F254 Plate được sản xuất bởi Wako Pure Chemical Industries, Ltd. được sử dụng trong sắc ký lớp mỏng điều chế.

Phổ NMR được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đo phổ AL400 (400 MHz; JEOL Ltd.), Mercury 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.), hoặc thiết bị đo phổ Inova 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) có lắp đầu dò OMNMR (Protasis Corp.) và sử dụng tetrametylsilan làm chất chuẩn nội trong trường hợp chứa tetrametylsilan trong dung môi được đơteri hóa và dung môi NMR làm chất chuẩn nội trong những trường hợp khác. Các trị số δ tổng được biểu thị bằng ppm.

Phản ứng vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng Discover S class được sản xuất bởi CEM Corp.

Phổ LCMS được xác định bằng cách sử dụng ACQUITY SQD (loại mạch bốn cực) được sản xuất bởi Waters Corp. theo các điều kiện sau:

Cột: YMC-Triart C18 được sản xuất bởi YMC Co., Ltd., 2,0 X 50 mm, 1,9 μ m

Phát hiện MS: ESI dương tính

Phát hiện UV: 254 và 210 nm

Tốc độ dòng của cột: 0,5 mL/phút

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

Thể tích bơm: 1 μ L

Gradient (bảng 1)

Thời gian (phút)	Nước	Axetonitril
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	Dừng	

Tình chế HPLC điều chế pha đảo được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống điều chế được sản xuất bởi Waters Corp. theo điều kiện sau:

Cột: YMC-Actus Triart C18 được sản xuất bởi YMC Co., Ltd., 20 $\times$ 50 mm, 5 μ m và YMC-Actus Triart C18 được sản xuất bởi YMC Co., Ltd., 20 $\times$ 10 mm, 5 μ m được nối tiếp để sử dụng

Phát hiện UV: 254 nm

Phát hiện MS: ESI dương tính

Tốc độ dòng của cột: 25 mL/phút

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

Thể tích bơm: 0,1 đến 0,5 mL

Ý nghĩa của các chữ viết tắt là như sau:

s: vạch đơn

d: vạch đôi

t: vạch ba

q: vạch bốn

dd: vạch đôi của vạch đôi

dt: vạch ba của vạch đôi

td: vạch đôi của vạch ba

tt: vạch ba của vạch ba

ddd: vạch đôi của vạch đôi của vạch đôi

ddt: vạch ba của vạch đôi của vạch đôi

dtd: vạch đôi của vạch ba của vạch đôi

tdd: vạch đôi của vạch đôi của vạch ba

m: đa vạch

br: rộng

brs: vạch đơn rộng

DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit được đoteri hóa

CDCl₃: clorofom được đoteri hóa

CD₃OD: metanol được đoteri hóa

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DMA: N,N-dimetylaxetamit

NMP: 1-metyl-2-pyrolidinon

DME: etylen glycol dimetyl etc

DMSO: dimetyl sulfoxit

TFA: axit trifloaxetic

WSC: 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua

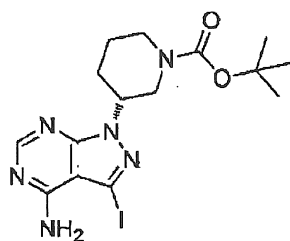
HATU: (dimetylamo)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metanimini hexaflophosphat

DIPEA: diisopropyletylamin

Boc: nhóm tert-butoxycacbonyl

dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen

Ví dụ tham chiếu 1: Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



(Bước 1) Tổng hợp (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat

Hòa tan (S)-N-Boc-3-piperidinol (20 g) trong toluen (100 mL). Cho trietylamin (21 mL) và metansulfonyl clorua (9,2 mL) ở 0°C vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng đá trong 1 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp, thu được 26,8 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

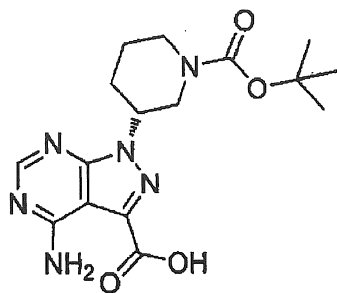
(Bước 2) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Tạo huyền phù 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (14,6 g) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2007/126841, (S)-

tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat (25 g) thu được ở (Bước 1), và kali cacbonat (69 g) trong DMA (150 mL), và gia nhiệt huyền phù đến 100°C và khuấy trong 10 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, cho nước (300 mL) vào, và thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô, thu được 26,9 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 446,2

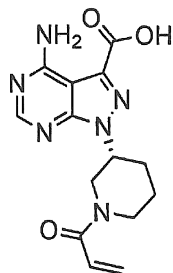
Ví dụ tham chiếu 2: Tổng hợp axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic



Hòa tan (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2 g) thu được từ Ví dụ tham chiếu 1, 2-diethylaminoethanol (3 mL), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (158 mg) trong NMP (20 mL). Sau khi làm sạch hệ thống bằng cacbon monoxit, gia nhiệt dung dịch đến 120°C. Khuấy dung dịch trong 1 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Cho metanol (10 mL) vào, sau đó cho dung dịch natri hydroxit 5 N trong nước (6 mL) vào, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau khi bổ sung nước, rửa lớp nước bằng etyl axetat và điều chỉnh độ pH đến 4 bằng axit clohydric, và thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô, thu được 1,26 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 363,1

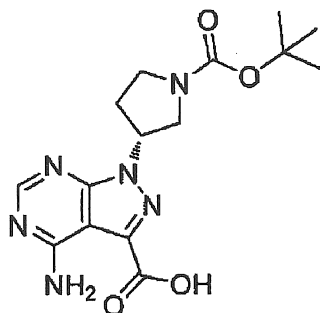
Ví dụ tham chiếu 3: Tổng hợp axit (R)-1-(1-(acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic



Cho 1,4-dioxan/axit clohydric 4 N (50 mL) vào axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butylloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 g) thu được từ Ví dụ tham chiếu 2, và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó, loại bỏ dung môi bằng thiết bị làm bay hơi. Cho clorofom (140 mL) và trietylamin (25 mL) vào phần cặn, và làm lạnh hỗn hợp trong đá, sau đó bổ sung acryloyl clorua (2,23 mL). Khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ, và sau đó, loại bỏ dung môi bằng thiết bị làm bay hơi. Cho axit formic vào phần cặn cho đến khi độ pH đạt 3,0, và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 8,93 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu trắng.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 317,3

Ví dụ tham chiếu 4: Tổng hợp axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butylloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic



(Bước 1) Tổng hợp (S)-tert-butyl 3-(methylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Hòa tan (S)-(-)-N-Boc-3-pyrrolidinol (935 mg) trong clorofom (15 mL). Cho triethylamin (1,04 mL) và metansulfonyl clorua (467 μ L) vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó, cho ethyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp, thu được 1,3 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 266,1

(Bước 2) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Tạo huyền phù 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (20,0 g) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2007/126841, (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat (23 g) thu được từ (Bước 1), và kali cacbonat (32 g) trong DMA (200 mL), và gia nhiệt huyền phù đến 85°C và khuấy trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, cho nước (400 mL) vào, và thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô, thu được 23,5 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 431,0

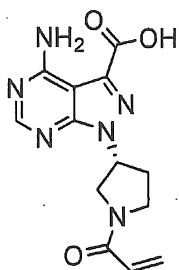
(Bước 3) Tổng hợp axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Hòa tan (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,0 g) thu được từ (Bước 2), 2-diethylaminoethanol (3,1 mL), và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (163 mg) trong NMP (20 mL). Sau khi làm sạch hệ thống bằng cacbon monoxit, gia nhiệt dung dịch đến 120°C. Khuấy dung dịch trong 1 giờ và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Cho metanol (10 mL) vào, sau đó cho dung dịch natri hydroxit 5 N trong nước (6 mL) vào, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau khi bổ sung nước, rửa lớp nước bằng clorofom và điều chỉnh độ pH đến 4 bằng axit clohydric, và

thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó làm khô, thu được 1,35 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 349,1

Ví dụ tham chiếu 5: Tổng hợp axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic



Cho 1,4-dioxan/axit clohydric 4 N (5 mL) vào axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (1,0 g) thu được từ Ví dụ tham chiếu 4, và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó, loại bỏ dung môi bằng thiết bị làm bay hơi. Cho clorofom (28 mL) và triethylamin (1,5 mL) vào phần cặn, và làm lạnh hỗn hợp trong đá, sau đó bổ sung acryloyl clorua (0,21 mL). Khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ, và sau đó, loại bỏ dung môi bằng thiết bị làm bay hơi. Cho axit formic vào phần cặn cho đến khi độ pH đạt 3,0, và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô bằng áp suất thấp, thu được 0,859 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu trắng.

Trị số tính chất vật lý: $m/z[M+H]^+$ 303,3

Ví dụ 1: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(2-bromo-5-methyl-4-nitrophenyl)acetic

Thực hiện theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2012/058134, cho NMP (10 mL) vào diethyl malonat (2,4 g). Sau đó, làm lạnh dung dịch

trong bể đá, và cho natri hydrua (960 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, và sau đó, cho 1-bromo-2-fluoro-4-methyl-5-nitrobenzen (2,34 g) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 3,13 g dầu không màu. Kế tiếp, cho metanol (30 mL) và dung dịch natri hydroxit 5 M trong nước (7,5 mL) vào dầu thu được, và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp, và cho dung dịch axit clohydric 2 M trong nước vào phần cặn. Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô, thu được 1,18 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(2-bromo-5-methyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamid

Hòa tan axit 2-(2-bromo-5-methyl-4-nitrophenyl)axetic (1,15 g) thu được từ (Bước 1) trong diclometan (20 mL). Cho oxalyl clorua (0,426 mL) và DMF (0,0653 mL) vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc dung dịch, cho toluen vào phần cặn, và lại cô đặc hỗn hợp. Hòa tan dầu màu nâu nhạt thu được trong clorofom (30 mL). Cho dung dịch dimetylamin 2,0 M trong THF (10,5 mL) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch, và hòa tan phần cặn trong clorofom và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, và sau đó, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: hexan-etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,15 g) ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-2-bromo-5-methylphenyl)-N,N-dimetylaxetamid

Cho etanol (3 mL) và nước (3 mL) vào 2-(2-bromo-5-methyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamid (300 mg) thu được từ (Bước 2), và sau đó, cho amoni clorua (300 mg) và bột sắt (300 mg) vào. Gia nhiệt dung dịch đến 70°C, khuấy trong 2 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc qua xelit để loại bỏ sắt. Cho etyl axetat vào dịch lọc để chiết. Làm khô dịch chiết trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng

áp suất thấp. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/ethyl axetat), thu được 200 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 1

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (50 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-2-bromo-5-methylphenyl)-N,N-dimethylacetamid (64 mg) thu được từ (Bước 3) bằng cách bổ sung DMF (1 mL) và DIPEA (0,055 mL) vào. Sau đó, cho HATU (90 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và cô đặc, và sau đó, hòa tan phần cần trong clorofom, rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa trong nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô đặc. Sau đó, tạo huyền phù phần cần thu được trong ethyl axetat-hexan, và lọc huyền phù, thu được 58 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Ví dụ 2: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(5-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 1, thu được 952 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 1-clo-5-flo-4-metyl-2-nitrobenzen (1,00 g) thay cho 1-bromo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(5-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 1, thu được 1,03 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng axit 2-(5-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)axetic (922 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-5-clo-2-metylphenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 1, thu được 720 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 2-(5-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (1,03 g) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 2

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (66,5 mg) và 2-(4-amino-5-clo-2-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (95,3 mg) thu được từ (Bước 3) bằng cách bổ sung DMSO (0,665 mL) và DIPEA (73,2 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (240 mg) vào dung dịch, thu được 56,2 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)-3-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(3-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 1, thu được 1,23 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng 2-clo-4-flo-3-metyl-1-nitrobenzen (1,00 g) thay cho 1-bromo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(3-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 1, thu được 900 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng axit 2-(3-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)axetic (1,23 g) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-3-clo-2-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 1, thu được 590 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 2-(3-clo-2-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-

dimethylaxetamit (900 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 3

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (66,5 mg) và 2-(4-amino-3-clo-2-metylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit (95,3 mg) thu được từ (Bước 3) bằng cách bổ sung DMSO (0,665 mL) và DIPEA (73,2 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (240 mg) vào dung dịch, thu được 78,2 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 4: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N,N-dimetyl-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)axetamit

Hòa tan axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic (50 mg) bằng cách bổ sung DMF (1,3 mL), DIEPA (0,13 mL), và dung dịch dimethylamin 2,0 M trong THF (0,38 mL) vào. Sau đó, cho HATU (145 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, và nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-metylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Hòa tan N,N-Dimetyl-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)axetamit (50 mg) thu được từ (Bước 1) trong metanol (2,2 mL). Sau đó, cho 10% Pd trên cacbon (5 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp qua đêm trong khí quyển hydro và sau đó lọc qua xelit để loại bỏ Pd trên cacbon. Chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp, thu được 40 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 4

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-3-methylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit (9,2 mg) thu được từ (Bước 2) bằng cách bổ sung DMF (0,2 mL) và DIPEA (20 µL) vào. Sau đó, cho HATU (18 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, cho DMSO (1 mL) vào, và tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 3,4 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 5: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)naphtalen-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N,N-dimetyl-2-(4-nitronaphtalen-1-yl)axetamit

Hòa tan axit 1-naphtylaxetic (500 mg) trong DMF. Sau đó, cho dung dịch diethylamin 2,0 M trong THF (2,7 mL), DIPEA (1,4 mL), và HATU (1,3 g) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước và nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Cho axit sulfuric (5 mL) vào phần cặn thu được, và làm lạnh dung dịch xuống 0°C. Sau đó, cho nhỏ giọt axit nitric bốc khói (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, và sau đó, cho dung dịch vào dung dịch natri bicarbonat trong nước và trung hòa, sau đó chiết bằng etyl axetat. Làm khô dịch chiết trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 310 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-aminonaphtalen-1-yl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 4, thu được 18 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-2-(4-nitronaphtalen-1-yl)axetamit (20 mg).

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 5

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,9 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-aminonaphtalen-1-yl)-N,N-dimethylaxetamit (11 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 6: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 890 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu nâu bằng cách sử dụng axit 2-(3-clo-4-nitrophenyl)axetic (980 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-clophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Cho etanol (14 mL) và nước (14 mL) vào 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (1,4 g) thu được từ (Bước 1) và sau đó, cho amoni clorua (1,4 g) và bột sắt (1,4 g) vào. Gia nhiệt dung dịch đến 70°C, khuấy trong 2 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc qua xelit để loại bỏ sắt. Cho etyl axetat vào dịch lọc để chiết. Làm khô dịch chiết trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 1,1 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 6

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 6,0 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (25 mg) và 2-(4-amino-3-clophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (25 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 7: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo phương pháp tổng hợp được mô tả trong European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, thu được 480 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 3-metoxi-4-nitrobenzaldehyt (510 mg) thay cho 4-nitrobenzaldehyt.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-metoxiphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 450 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (480 mg) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 7

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 18 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (30 mg) và 2-(4-amino-3-metoxiphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (29 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 8: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(2-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 220 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2-clo-4-nitrophenyl)axetic (220 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-2-clophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 180 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (220 mg) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 8

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 13,5 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-clophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 9: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimetyl-amino)-2-oxoetyl)-2-metoxyphe-nyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(2-clo-5-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 388 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2-clo-5-metoxi-4-nitrophenyl)axetic (350 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-2-clo-5-metoxyphe-nyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 340 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-clo-5-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (388 mg) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 9

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 17,5 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-clo-5-metoxyphe-nyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 10: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimetyl-amino)-2-oxoetyl)-5-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(2-flo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2012/058134, cho NMP (30 mL) vào dietyl malonat (1,0 g). Sau đó, làm lạnh dung dịch trong bể đá, và cho natri hydrua (380 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, và

sau đó, cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen (690 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 1,20 g dầu không màu. Kế tiếp, cho metanol (10 mL) và dung dịch natri hydroxit 5 M trong nước (2,5 mL) vào dầu thu được, và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp, và cho dung dịch axit clohydric 2 M trong nước vào phần cặn. Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô, thu được 610 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(2-flo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 600 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2-flo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic (610 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-2-flo-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 540 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-flo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (600 mg) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 10

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 7,3 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-flo-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 3).

Ví dụ 11: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimetyl-amino)-2-oxoetyl)-2-metoxyphe-nyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(2-clo-3-metoxi-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 10, thu được 710 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 2-clo-1-flo-3-metoxi-4-nitrobenzen (800 mg) thay cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(2-clo-3-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 110 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2-clo-3-metoxi-4-nitrophenyl)axetic (100 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-2-clo-3-metoxi-phenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 95 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-clo-3-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (110 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 11

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 6,9 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-clo-3-metoxi-phenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 3).

Ví dụ 12: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimetyl-amino)-2-oxoetyl)-3-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(2-flo-3-metyl-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 10, thu được 800 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,2-diflo-3-metyl-4-nitrobenzen (560 mg) thay cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(2-flo-3-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 290 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2-flo-3-metyl-4-nitrophenyl)axetic (260 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-2-flo-3-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 230 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-flo-3-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (290 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 12

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,2 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-flo-3-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 3).

Ví dụ 13: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,3-dimetylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(2,3-dimetyl-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 10, thu được 1,12 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1-flo-2,3-dimetyl-4-nitrobenzen (1,2 g) thay cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(2,3-dimetyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 1,30 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2,3-dimetyl-4-nitrophenyl)axetic (1,12 g) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-2,3-dimetylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 1,03 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2,3-dimetyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (1,26 g) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 13

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 48 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (40 mg) và 2-(2,3-dimetyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (31 mg) thu được từ (Bước 3).

Ví dụ 14: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flo-2-metoxypheyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(2-flo-3-metoxi-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 10, thu được 1,10 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,2-diflo-3-metoxi-4-nitrobenzen (1,0 g) thay cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(2-flo-3-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2-flo-3-metoxi-4-nitrophenyl)axetic (100 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-2-flo-3-metoxypheyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 100 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-flo-3-metoxi-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (120 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 14

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 4,9 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-N,N-dimethylacetamid (10 mg) thu được từ (Bước 3).

Ví dụ 15: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-(difluoromethoxy)-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-(difluoromethoxy)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 450 mg 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)acetic (420 mg) thay cho axit 3-methyl-4-nitrophenylacetic. Kế tiếp, cho DMF (4,5 mL) và kali cacbonat (250 mg) vào 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid (200 mg) thu được, và cho natri 2-chloro-2,2-difluoroacetat (270 mg) vào huyền phù. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho ethyl acetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/ethyl acetat), thu được 155 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-(difluoromethoxy)phenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-(difluoromethoxy)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid (155 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-chloro-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 15

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 13,5 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-(difluoromethoxy)phenyl)-N,N-dimethylacetamid (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 16: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-(flometoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-(flometoxy)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 450 mg 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)axetic (420 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic. Kế tiếp, cho DMF (4,5 mL) và kali cacbonat (370 mg) vào 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (200 mg) thu được, và cho bromo-flometan (200 mg) vào huyền phù. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 145 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-(flometoxy)phenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 110 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-(flometoxy)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (145 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 16

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 14,5 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-(flometoxy)phenyl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 17: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-bromo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 440 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(3-bromo-4-nitrophenyl)axetic (430 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-bromophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 80 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-bromo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (100 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 17

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 2,10 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-bromophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 18: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(5-clo-2-flo-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 10, thu được 275 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1-clo-4,5-diflo-2-nitrobenzen (500 mg) thay cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(5-clo-2-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 205 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(5-clo-2-flo-4-nitrophenyl)axetic (234 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-5-clo-2-flophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 150 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 2-(5-clo-2-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (205 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 18

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-5-clo-2-flophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (20 mg) thu được từ (Bước 3) bằng cách bổ sung DMSO (0,2 mL) và DIPEA (20 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (50 mg) vào dung dịch, thu được 2,34 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 19: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 1-clo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen

Hòa tan 1-clo-2-flo-4-metylbenzen (1,00 g) trong TFA (10 mL). Làm lạnh dung dịch xuống 0°C, và sau đó, cho nhỏ giọt axit nitric bốc khói (5,0 mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, và sau đó, cho dung dịch vào dung dịch natri bicarbonat trong nước và trung hòa, sau đó chiết bằng clorofom. Làm khô dịch chiết trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 1,31 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

(Bước 2) Tổng hợp axit 2-(2-clo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 1, thu được 440 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1-clo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen (500 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 1-bromo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(2-clo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 1, thu được 149 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng axit 2-(2-clo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic (230 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho axit 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic.

(Bước 4) Tổng hợp 2-(4-amino-2-clo-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 1, thu được 170 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 2-(2-clo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (149 mg) thu được từ (Bước 3) thay cho 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 5) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 19

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-clo-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (20 mg) thu được từ (Bước 4) bằng cách bổ sung DMSO (0,2 mL) và DIPEA (20 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (50 mg) vào dung dịch, thu được 3,39 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 20: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2,5-diclo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 1,4-diclo-2-flo-5-nitrobenzen

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 19, hòa tan 1,4-diclo-2-flobenzen (1,00 g) thay cho 1-clo-2-flo-4-metylbenzen trong TFA (10 mL). Cho nhỏ giọt axit nitric bốc khói (5,0 mL) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó, cho dung dịch vào dung dịch natri bicacbonat trong nước. Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô, thu được 1,30 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

(Bước 2) Tổng hợp axit 2-(2,5-diclo-4-nitrophenyl)axetic

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 1, thu được 423 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 1,4-diclo-2-flo-5-nitrobenzen (500 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 1-bromo-2-flo-4-metyl-5-nitrobenzen.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(2,5-diclo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 1, thu được 150 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng nhạt bằng cách sử dụng axit 2-(2,5-diclo-4-nitrophenyl)axetic (250 mg) thu được từ (Bước 2) thay cho axit 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)axetic.

(Bước 4) Tổng hợp 2-(4-amino-2,5-diclophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 1, thu được 160 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 2-(2,5-diclo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (150 mg) thu được từ (Bước 3) thay cho 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 5) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 20

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2,5-diclophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (20 mg) thu được từ (Bước 4) bằng cách bổ sung DMSO (0,2 mL) và DIPEA (20 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (50 mg) vào dung dịch, thu được 0,89 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 21: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)phenyldimetyl carbamat

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (30 mg) được tổng hợp trong Ví dụ tham chiếu 3 bằng cách bổ sung DMF (4,5 mL), 4-aminophenol (17 mg), và DIPEA (50 μ L) vào. Sau đó, cho

HATU (55 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho ethyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 25 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 21

Cho kali cacbonat (10 mg) và axetonitril (250 μ L) vào (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (10 mg) thu được từ (Bước 1) để tạo thành huyền phù. Sau đó, cho N,N-dimethylcarbonyl clorua (8 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ, và sau đó, cho clorofom và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 2,62 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 22: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-cyclopropyl-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp 2-cyclopropyl-4-fluor-1-nitrobenzen

Tạo huyền phù 2-bromo-4-fluor-1-nitrobenzen (1,22 g), kali phosphat (4,12 g), và axit cyclopropylbonyl trong toluen (15 mL). Cho nước (0,75 mL), paladi axetat (0,062 mg), và trixyclohexylphosphin (155 mg) vào huyền phù, và gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp trong khí quyển nitơ và khuấy trong 4 giờ. Để nguội hỗn hợp, và sau đó, cho nước vào, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ thu được bằng nước và sau đó rửa bằng nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng cách sử dụng natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, và sau đó, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (895 mg) ở dạng dầu màu nâu nhạt.

(Bước 2) Tổng hợp axit 2-(3-cyclopropyl-4-nitrophenyl)acetic

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này (845 mg) ở dạng chất rắn màu da cam nhạt bằng cách thực hiện quy trình giống như quy trình trong (Bước 1) trong ví dụ 10 bằng cách sử dụng 2-xyclopropyl-4-flo-1-nitrobenzen (895 mg) thay cho 1,2-diflo-4-metyl-5-nitrobenzen làm nguyên liệu ban đầu.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(3-xyclopropyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (445 mg) bằng cách sử dụng axit 2-(3-xyclopropyl-4-nitrophenyl)axetic (895 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 4) Tổng hợp 2-(4-amino-3-xyclopropylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (225 mg) ở dạng dầu màu nâu nhạt bằng cách sử dụng 2-(3-xyclopropyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (445 mg) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 5) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 22

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (50 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-3-xyclopropylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (51 mg) thu được từ (Bước 4) bằng cách bổ sung DMF (1 mL) và DIPEA (0,055 mL) vào. Sau đó, cho HATU (90 mg) vào dung dịch, thu được 52 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 23: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-xyano-4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(4-amino-3-bromophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Tạo huyền phù axit 2-(4-aminophenyl)axetic (1,03 g) trong THF (40 mL). Sau đó, cho N-bromosuxinimit (1,27 g) vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó, khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch. Cho dung dịch dimetylamin 2,0 M trong THF (17 mL) vào phần cặn, và sau đó, cho HATU (3,89 g) vào ở nhiệt độ trong phòng.

Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, cô đặc dung dịch, và pha loãng phần cặn bằng etyl axetat. Rửa dung dịch etyl axetat bằng nước, sau đó rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1 N trong nước, và sau đó rửa bằng nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: hexan-etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,07 g) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-xyanophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Hòa tan 2-(4-amino-3-bromophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (1,07 g) thu được từ (Bước 1) trong DMF (10 mL). Sau khi làm sạch bằng nitơ, cho tetrakis(triphenylphosphin)paladi (481 mg) và kẽm xyanua (977 mg) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 16 giờ. Để nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Cho dung dịch amoni 28% trong nước vào, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau khi chiết bằng etyl axetat, rửa lại dịch chiết bằng dung dịch amoni 28% trong nước, sau đó rửa bằng nước, và rửa bằng nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: hexan-etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (360 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 23

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (50 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-3-xyanophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (48 mg) thu được từ (Bước 2) bằng cách bổ sung DMF (1 mL) và DIPEA (0,055 mL). Sau đó, cho HATU (90 mg) vào dung dịch, thu được 12 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 24: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-xiano-4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(2-xyano -5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Hòa tan 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (500 mg) thu được từ (Bước 2) trong ví dụ 1 trong DMF (5 mL). Sau khi làm sạch bằng nitơ, cho tetrakis(triphenylphosphin)paladi (191 mg) và kẽm xyanua (390 mg) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 16 giờ. Để nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng etyl axetat. Cho dung dịch amoni 28% trong nước vào, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Sau khi chiết bằng etyl axetat, rửa lại dịch chiết bằng dung dịch amoni 28% trong nước, sau đó rửa bằng nước, và rửa bằng nước muối bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: hexan-etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (209 mg) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-2-xyano-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 4, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (143 mg) ở dạng chất rắn không màu bằng cách sử dụng 2-(2-xyano-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (200 mg) thay cho N,N-dimetyl-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)axetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 24

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (50 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-2-xyano-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (51 mg) thu được từ (Bước 2) bằng cách bổ sung DMF (1 mL) và DIPEA (0,055 mL). Sau đó, cho HATU (90 mg) vào dung dịch, thu được 57 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Ví dụ 25: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-2-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(4-amino-3-flophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Tạo huyền phù axit 2-(4-amino-3-flophenyl)axetic (400 mg) trong dung dịch dimethylamin 2,0 M trong THF (7 mL). Sau đó, cho WSC (0,58 g) vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho dung dịch dimethylamin 2,0 M trong THF (7 mL) vào, sau đó, cho HATU (1,16 g) vào, và khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Sau khi cô đặc dung dịch, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (dung môi rửa giải: hexan-ethyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300 mg) ở dạng dầu màu nâu nhạt.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 25

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (50 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-3-flophenyl)-N,N-dimethylaxetamid (46 mg) thu được từ (Bước 1) bằng cách bổ sung DMF (1 mL) và DIPEA (0,055 mL). Sau đó, cho HATU (90 mg) vào dung dịch, thu được 8,1 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 26: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-metylphenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (30 mg) được tổng hợp trong Ví dụ tham chiếu 3 bằng cách bổ sung DMF (4,5 mL), 4-amino-3-metylphenol (17 mg), và DIPEA (50 μ L). Sau đó, cho HATU (55 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho ethyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 25 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 26

Cho kali cacbonat (10 mg) và axetonitril (250 μ L) vào (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (10 mg) thu được từ (Bước 1) để tạo ra huyền phù. Sau đó, cho N,N-dimethylcarbonyl clorua (8 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ, và sau đó, cho clorofom và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 2,62 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 27: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-clophenyl dimethylcarbamit

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 26, thu được 41 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (30 mg) và 4-amino-3-clophenol (25 mg).

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 27

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 26, thu được 8,1 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (10 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit.

Ví dụ 28: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N,N-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)axetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 60 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(4-nitrophenyl)axetic (50 mg) thay cho axit 3-metyl-4-nitrophenylaxetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-aminophenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-2-(4-nitrophenyl)axetamit (60 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 28

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 5,22 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (7,5 mg) và 2-(4-aminophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (7,5 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 29: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2-clophenyl dimetylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp 2-clo-4-nitrophenyl dimetylcarbammat

Cho kali cacbonat (160 mg) và axetonitril (3,0 mL) vào 2-clo-4-nitrophenol (100 mg), và cho N,N-dimetylcarbamoil clorua (100 mg) vào huyền phù này. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp 4-amino-2-clophenyl dimetylcarbammat

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 95 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-clo-4-nitrophenyl dimetylcarbammat (120 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 29

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 4,27 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2-clophenyl dimethylcarbammat (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 30: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2-metylphenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 30

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) được tổng hợp trong Ví dụ tham chiếu 3 bằng cách bổ sung DMF (0,2 mL), 4-amino-2-metylphenol (7 mg), và DIPEA (20 μ L). Sau đó, cho HATU (18 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, tinh chế dung dịch bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 10 mg hợp chất dạng rắn màu trắng. Kế tiếp, cho kali cacbonat (10 mg) và axetonitril (250 μ L) vào hợp chất thu được (10 mg) để tạo ra huyền phù. Sau đó, cho N,N-dimethylcarbamoyl clorua (12 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ, và sau đó, cho clorofom và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 3,27 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 31: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-flophenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 31

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 2,47 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-3-flophenol (7 mg).

Ví dụ 32: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,3-dimetylphenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 32

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 2,67 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2,3-dimethylphenol (7 mg).

Ví dụ 33: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)naphthalen-1-yl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 33

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 2,60 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-aminonaphthol (10 mg).

Ví dụ 34: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2-flophenyl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 34

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 1,92 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2-flophenol (7 mg).

Ví dụ 35: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,3-diflophenyl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 35

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 1,10 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2,3-diflophenol (7 mg).

Ví dụ 36: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-metoxyphenyl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 36

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 10,8 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (25 mg) và 4-amino-3-metoxyphe-nol (17 mg).

Ví dụ 37: Tổng hợp (R)-8-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)quinolin-5-yl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp 8-nitroquinolin-5-yl dimethylcarbamate

Cho kali cacbonat (220 mg) và axetonitril (2,6 mL) vào 8-nitroquinolin-5-ol (100 mg), và cho N,N-dimethylcarbamoyl clorua (113 mg) vào huyền phù. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 2 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 110 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 8-aminoquinolin-5-yl dimethylcarbamate

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 90 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 8-nitroquinolin-5-yl dimethylcarbamate (110 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 37

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 5,37 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 8-aminoquinolin-5-yl dimethylcarbamate (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 38: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,5-dimethylphenyl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 38

Thực hiện theo ví dụ 30, thu được 8,01 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2,5-dimethylphenol (10 mg).

Ví dụ 39: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp 2-(2,5-dimethyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 110 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(2,5-dimethyl-4-nitrophenyl)acetic (100 mg) thay cho axit 3-methyl-4-nitrophenylacetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-2,5-dimethylphenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 90 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2,5-dimethyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid (110 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 39

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 4,50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2,5-dimethylphenyl)-N,N-dimethylacetamid (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 40: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid

Thực hiện theo phương pháp tổng hợp được mô tả trong European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, thu được 250 mg hợp chất nêu ở đề mục

này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-metoxy-4-nitrobenzaldehyt (300 mg) thay cho 4-nitrobenzaldehyt.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-2-metoxyphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 185 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-metoxy-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (250 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 40

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,22 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-metoxyphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 41: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)quinolin-8-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N,N-dimetyl-2-(8-nitroquinolin-5-yl)axetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 5, thu được 150 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit 2-(quinolin-5-yl)axetic (220 mg) thay cho axit 1-naphtylaxetic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(8-aminoquinolin-5-yl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 110 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-2-(8-nitroquinolin-5-yl)axetamit (150 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 41

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 12,8 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(8-aminoquinolin-5-yl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 42 Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(2-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo phương pháp tổng hợp được mô tả trong European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, thu được 420 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-flo-4-nitrobenzaldehyt (550 mg) thay cho 4-nitrobenzaldehyt.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-2-flophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 320 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(2-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (420 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 42

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,3 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-2-flophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 43: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,6-diflophenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp 2,6-diflo-4-nitrophenyl dimethylcarbammat

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 29, thu được 260 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2,6-diflo-4-nitrophenol (200 mg) thay cho 2-clo-4-nitrophenol.

(Bước 2) Tổng hợp 4-amino-2,6-diflophenyl dimethylcarbamate

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 220 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2,6-diflo-4-nitrophenyl dimethylcarbamate (260 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 43

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 7,47 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2,6-diflophenyl dimethylcarbamate (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 44: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3,5-dimethylphenyl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 26, thu được 30 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (30 mg) và 4-amino-3,5-dimethylphenol (25 mg).

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 44

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 26, thu được 12 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (10 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid.

Ví dụ 45: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,6-diclophenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3,5-diclo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 26, thu được 20 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (30 mg) và 4-amino-2,6-diclophenol (25 mg).

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 45

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 26, thu được 7,5 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3,5-diclo-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (10 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit.

Ví dụ 46 Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,6-dimetylphenyl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp 2,6-dimetyl-4-nitrophenyl dimethylcarbammat

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 29, thu được 260 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2,6-dimetyl-4-nitrophenol (200 mg) thay cho 2-clo-4-nitrophenol.

(Bước 2) Tổng hợp 4-amino-2,6-dimetylphenyl dimethylcarbammat

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 210 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2,6-dimetyl-4-nitrophenyl dimethylcarbammat (260 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 46

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 13,2 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 4-amino-2,6-dimethylphenyl dimethylcarbamate (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 47: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-(dimethylamino)-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetyl-2-axetamid

Thực hiện theo phương pháp tổng hợp được mô tả trong European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (1), 285-296; 2010, thu được 300 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 3-flo-4-nitrobenzaldehyt (500 mg) thay cho 4-nitrobenzaldehyt.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-flophenyl)-N,N-dimetylaxetamid

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 240 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetyl-2-axetamid (300 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 47

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 10,2 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-flophenyl)-N,N-dimetylaxetamid (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 48: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-vinylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp N,N-dimetyl-2-(4-nitro-3-vinylphenyl)axetamid

Cho kali vinyltrifloborat (330 mg), phức chất Pd-dppf (93 mg), DME (5,7 mL), và dung dịch natri cacbonat 2 M trong nước (2,9 mL) vào 2-(3-bromo-4-nitrophenyl)-

N,N-dimethylaxetamit (330 mg) thu được từ (Bước 1) trong ví dụ 17. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 12 giờ, và sau đó, cho ethyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/ethyl axetat), thu được 270 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-vinylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 80 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N,N-dimethyl-2-(4-nitro-3-vinylphenyl)axetamit (100 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 48

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,16 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu xanh lục bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-vinylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 49: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-ethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(4-amino-3-ethylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 4, thu được 80 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N,N-dimethyl-2-(4-nitro-3-vinylphenyl)axetamit (100 mg) thu được từ (Bước 1) trong ví dụ 48 thay cho 2-(3-methyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 49

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 11,0 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-

4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-ethylphenyl)-N,N-dimethylacetamid (10 mg) thu được từ (Bước 1).

Ví dụ 50 Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp axit 2-(3-clo-2-flo-4-nitrophenyl)acetic

Cho lần lượt NMP (5,0 mL), natri hydrua (248 mg), và 2-clo-3,4-diflo-1-nitrobenzen (500 mg) vào diethyl malonat (621 mg) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt dung dịch đến 100°C, khuấy trong 10 phút, và sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và cho ethyl acetat và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/ethyl acetat), thu được 1,00 g dầu màu vàng. Kế tiếp, cho metanol (5,0 mL) và dung dịch natri hydroxit 5 M trong nước (2,5 mL) vào dầu thu được, và gia nhiệt hỗn hợp đến 70°C và khuấy trong 1,5 giờ. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp, và cho dung dịch axit clohydric 5 M trong nước vào phần cặn. Thu gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô, thu được 366 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(3-clo-2-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid

Hòa tan axit 2-(3-clo-2-flo-4-nitrophenyl)acetic (366 mg) thu được từ (Bước 1) bằng cách bổ sung DMF (7,85 mL), DIPEA (3,14 mL), và dung dịch dimethylamin 2,0 M trong THF (3,14 mL). Sau đó, cho HATU (895 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho ethyl acetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/ethyl acetat), thu được 366 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 3) Tổng hợp 2-(4-amino-3-clo-2-flophenyl)-N,N-dimethylacetamid

Cho THF (1,5 mL) và nước (1,5 mL) vào 2-(3-clo-2-flo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (150 mg) thu được từ (Bước 2), và sau đó, cho amoni clorua (150 mg) và bột sắt (150 mg) vào. Gia nhiệt dung dịch đến 70°C, khuấy trong 2 giờ, sau đó làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc qua xelit để loại bỏ sắt. Dung môi trong dịch lọc được chưng cất ra bằng áp suất thấp, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (etyl axetat/metanol), thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 50

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 3 và 2-(4-amino-3-clo-2-flophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (30 mg) thu được từ (Bước 3) bằng cách bổ sung DMSO (0,2 mL) và DIPEA (10 µL) vào. Sau đó, cho HATU (50 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, cho DMSO (1 mL) vào, và tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 6,7 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 51: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-(furan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-(furan-2-yl)-4-nitrophenyl)N,N-dimetyl-axetamit

Cho axit 2-furylbonic (30 mg), phức chất Pd-dppf (14 mg), DME (0,9 mL), và dung dịch natri cacbonat 2 M trong nước (0,45 mL) vào 2-(3-bromo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (50 mg) thu được từ (Bước 1) trong ví dụ 17. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 12 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 45 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-(furan-2-yl)phenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 30 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-(furan-2-yl)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (45 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 51

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,09 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-(furan-2-yl)phenyl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 52: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-(furan-3-yl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-(furan-3-yl)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 51, thu được 45 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng axit 3-furylbonic (30 mg) thay cho axit 2-furylbonic.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-(furan-3-yl)phenyl)-N,N-dimethylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 30 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-(furan-3-yl)-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (45 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 52

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 4,23 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-(furan-3-yl)phenyl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 53: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(7-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N,N-dimetyl-2-(7-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)axetamit

Cho diclometan (4,6 mL), cacbon tetrabromua (1,06 g), và triphenylphosphin (1,55 g) vào 7-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt (180 mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, loại bỏ dung môi bằng thiết bị làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được dầu màu vàng. Kế tiếp, cho dung dịch dimetylamin 50% trong nước (5,0 mL) vào dầu thu được, và gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, cho etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào để tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra bằng áp suất thấp. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(7-aminobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-N,N-dimetylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 1, thu được 100 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N,N-dimetyl-2-(7-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)axetamit (120 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(2-bromo-5-metyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 53

Thực hiện theo (Bước 4) trong ví dụ 1, hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(7-aminobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)-N,N-dimetylaxetamit (20 mg) thu được từ (Bước 2) bằng cách bổ sung DMSO (0,2 mL) và DIPEA (20 µL) vào. Sau đó, cho HATU (50 mg) vào dung dịch, thu được 6,38 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 54: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 54

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) được tổng hợp trong Ví dụ tham chiếu 5 bằng cách bổ sung 2-(4-amino-3-clophenyl)-N,N-dimetylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2) trong ví dụ 6, DMF (0,2 mL), và DIPEA (20 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (18 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, cho DMSO (1 mL) vào, và tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 2,8 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 55: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-2-metoxyphephenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 55

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 3,33 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-amino-2-clo-3-metoxyphephenyl)-N,N-dimetylaxetamit (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 3) trong ví dụ 11.

Ví dụ 56: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-3-flo-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 56

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 2,19 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-amino-2-flo-3-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamit (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 3) trong ví dụ 12.

Ví dụ 57: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-3-flo-2-metoxyphephenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 57

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 4,25 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-amino-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-N,N-dimethylacetamid (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 3) trong ví dụ 14.

Ví dụ 58: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)naphtalen-1-yl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp 4-nitronaphtalen-1-yl dimethylcarbamate

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 29, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 4-nitronaphtol thay cho 2-clo-4-nitrophenol.

(Bước 2) Tổng hợp 4-aminonaphtalen-1-yl dimethylcarbamate

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 4-nitronaphtalen-1-yl dimethylcarbamate thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 58

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 3,59 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (7 mg) và 4-aminonaphtalen-1-yl dimethylcarbamate (7 mg) được tổng hợp trong (Bước 2) trong ví dụ 58.

Ví dụ 59: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 59

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 1,23 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-amino-2,3-dimethylphenyl)-N,N-dimethylacetamid (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 3) trong ví dụ 13.

Ví dụ 60: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-vinylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 60

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 2,82 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-amino-3-vinylphenyl)-N,N-dimethylacetamid (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 2) trong ví dụ 48.

Ví dụ 61: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)naphthalen-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 61

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 5,3 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-aminonaphthalen-1-yl)-N,N-dimethylacetamid (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 2) trong ví dụ 5.

Ví dụ 62: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 62

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 54, thu được 0,90 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5 mg) và 2-(4-amino-3-bromophenyl)-N,N-dimethylacetamid (5 mg) được tổng hợp trong (Bước 2) trong ví dụ 17.

Ví dụ 63: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-methylphenyl dimethylcarbamit

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Hòa tan (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) được tổng hợp trong Ví dụ tham chiếu 5 bằng cách bổ sung DMF (0,2 mL), 4-amino-3-methylphenol (5,8 mg), và DIPEA (20 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (17 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 13 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 63

Cho kali cacbonat (10 mg) và axetonitril (250 μ L) vào (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (13 mg) thu được từ (Bước 1) để tạo ra huyền phù. Sau đó, cho N,N-dimethylcarbonyl clorua (8 mg) vào. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ, và sau đó, cho clorofom và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 6,10 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 64 Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-2,3-dimethylphenyl dimethylcarbamate

(Bước 1) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 63, thu được 10 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng 4-amino-2,3-dimethylphenol thay cho 4-amino-3-methylphenol.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 64

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 63, thu được 6,70 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-

amino-N-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (10 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit.

Ví dụ 65: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 65

Hòa tan axit (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5,0 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 5 và 2-(4-amino-3-clo-2-flophenyl)-N,N-dimethylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 3) trong ví dụ 50 bằng cách bổ sung DMSO (0,1 mL) và DIPEA (5 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (25 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, cho DMSO (1 mL) vào, và tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 3,41 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 66: Tổng hợp (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)naphtalen-1-yl dimethylcarbammat

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3((4-((dimethylcarbamoyl)oxy)naphtalen-1-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Hòa tan axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycacbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (20 mg) được tổng hợp trong Ví dụ tham chiếu 2 bằng cách bổ sung 4-aminonaphtalen-1-dimethylcarbammat (20 mg) được tổng hợp trong (Bước 2) trong ví dụ 58, DMF (0,2 mL), và DIPEA (35 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (32 mg) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 20 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 66

Cho dung dịch axit clohydric 4 M trong 1,4-dioxan (0,3 mL) vào (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-((4-((dimethylcarbamoyl)oxy)naphthalen-1-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (20 mg) thu được từ (Bước 1), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chung cất dung môi hữu cơ ra bằng áp suất thấp, và sau đó, hòa tan phần cặn bằng cách bổ sung axit trans-4-dimethylaminocrotonic (5 mg), DMF (0,2 mL), và DIPEA (20 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (15 mg) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho DMSO (1,0 mL) vào dung dịch, và tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 12,7 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 67: Tổng hợp (R)-1-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-metylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

Hòa tan axit (R)-1-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (5,0 mg) thu được từ Ví dụ tham chiếu 5 và 2-(4-amino-2-clo-5-metylphenyl)-N,N-dimetylaxetamid (10 mg) thu được từ (Bước 4) trong ví dụ 19 bằng cách bổ sung DMSO (0,1 mL) và DIPEA (5 μ L) vào. Sau đó, cho HATU (25 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, cho DMSO (1 mL) vào, và tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), thu được 5,08 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 68: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-(1-acryloylpyrimidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-metylphenyl metyl(phenyl)carbam

(Bước 1) Tổng hợp 3-metyl-4-nitrophenyl metyl(phenyl)carbam

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 29, thu được 80 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 3-metyl-4-nitrophenol (50 mg) thay cho 2-clo-4-nitrophenol và sử dụng N-metyl-N-phenylcarbamoyl clorua thay cho N,N-dimethylcarbamoyl clorua.

(Bước 2) Tổng hợp 4-amino-3-metylphenyl methyl(phenyl)carbamate

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 3-metyl-4-nitrophenyl methyl(phenyl)carbamate (80 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 68

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 3,58 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (7,5 mg) và 4-amino-3-metylphenyl methyl(phenyl)carbamate (7,5 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 69: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpyrimidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-metylphenyl pyrrolidin-1-carboxylat

(Bước 1) Tổng hợp 3-metyl-4-nitrophenyl pyrrolidin-1-carboxylat

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 29, thu được 80 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 3-metyl-4-nitrophenol (50 mg) thay cho 2-clo-4-nitrophenol và sử dụng axit 1-pyrrolidinecarboxylic chloride thay cho N,N-dimethylcarbamoyl chloride.

(Bước 2) Tổng hợp 4-amino-3-metylphenyl pyrrolidin-1-carboxylat

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 3-metyl-4-nitrophenyl pyrrolidin-1-carboxylat (80 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 69

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 3,66 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-

4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (7,5 mg) và 4-amino-3-methylphenyl pyrrolidin-1-carboxylat (7,5 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 70: Tổng hợp (R)-4-(1-(1-acryloylpyrimidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamido)-3-methylphenyl piperidin-1-carboxylat

(Bước 1) Tổng hợp 3-metyl-4-nitrophenyl piperidin-1-carboxylat

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 29, thu được 70 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu vàng bằng cách sử dụng 3-metyl-4-nitrophenol (50 mg) thay cho 2-clo-4-nitrophenol và sử dụng axit 1-piperidincarboxylic clorua thay cho N,N-dimetylcarbamoil clorua.

(Bước 2) Tổng hợp 4-amino-3-methylphenyl pyrrolidin-1-carboxylat

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 3-metyl-4-nitrophenyl piperidin-1-carboxylat (70 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 70

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 4,05 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (7,5 mg) và 4-amino-3-methylphenyl pyrrolidin-1-carboxylat (7,5 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 71: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-metyl-4-(2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 2-(3-metyl-4-nitrophenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)etanon

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 55 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng pyrrolidin thay cho dung dịch dimetylamin 2,0 M trong THF.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)etanon

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 2-(3-methyl-4-nitrophenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)etanon (55 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 71

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 3,49 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)etanon (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 72: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-methoxy(metyl)amino-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N-metoxo-N-metyl-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)axetamit

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 55 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N-metoxo-N-metylamin thay cho dung dịch dimetylamin 2,0 M trong THF.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-methylphenyl)-N-metoxo-N-metylaxetamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N-metoxo-N-metyl-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)axetamit (55 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 72

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 4,43 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-

4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-methylphenyl)-N-metoxo-N-metylaxetamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 73: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 1-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)etanon

Thực hiện theo (Bước 1) trong ví dụ 4, thu được 55 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 3-hydroxyazetidin thay cho dung dịch dimetylamin 2,0 M trong THF.

(Bước 2) Tổng hợp 2-(4-amino-3-methylphenyl)-1-(3-hydroxyazetidin-1-yl)etanon

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 1-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-(3-metyl-4-nitrophenyl)etanon (55 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 73

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 8,14 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 2-(4-amino-3-methylphenyl)-1-(3-hydroxyazetidin-1-yl)etanon (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 74: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(3,3-dimetylureido)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp 1,1-dimetyl-3-(3-metyl-4-nitrophenyl)ure

Hòa tan 3-metyl-4-nitroanilin (100 mg) bằng cách bổ sung DMF (3,3 mL) và DIPEA (170 μ L). Sau đó, cho diclometylen metylimini clorua (125 mg) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở 50°C trong 3 giờ, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất

trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 140 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp 3-(4-amino-3-metylphenyl)-1,1-dimetylure

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng 1,1-dimetyl-3-(3-metyl-4-nitrophenyl)ure (140 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 74

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 6,50 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và 3-(4-amino-3-metylphenyl)-1,1-dimetylure (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 75: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-metyl-4-(pyrolidin-1-carboxamido)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp N-(3-metyl-4-nitrophenyl)pyrolidin-1-carboxamit

Hòa tan 3-metyl-4-nitroanilin (30 mg) bằng cách bổ sung DMF (2,0 mL) và natri hydrua (60%) (12 mg) vào. Sau đó, cho axit 1-pyrolidincarboxylic clorua (25 μ L) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và sau đó, cho etyl axetat và nước vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được 30 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp N-(4-amino-3-metylphenyl)pyrolidin-1-carboxamit

Thực hiện theo (Bước 2) trong ví dụ 6, thu được 25 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng bằng cách sử dụng N-(3-metyl-4-nitrophenyl)pyrolidin-1-

carboxamit (30 mg) thu được từ (Bước 1) thay cho 2-(3-clo-4-nitrophenyl)-N,N-dimetylaxetamit.

(Bước 3) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 75

Thực hiện theo (Bước 3) trong ví dụ 4, thu được 6,53 mg hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (10 mg) và N-(4-amino-3-methylphenyl)pyrrolidin-1-carboxamit (10 mg) thu được từ (Bước 2).

Ví dụ 76: Tổng hợp 1-((3R)-1-acryloyl-5-flopiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp (2S,4R)-metyl 1-benzyl-4-(benzyloxy)pyrrolidin-2-carboxylat

Cho (2S,4R)-metyl 4-(benzyloxy)pyrrolidin-2-carboxylat hydroclorua (4,57 g) vào diethyl ete (400 mL), và sau đó cho triethylamin (2,98 g) vào trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng đá trong 30 phút. Sau đó, cho benzyl bromua (5,04 g) và triethylamin (2,98 g) vào, và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù thu được, và sau đó, rửa dịch lọc bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Sau khi cô đặc, tinh chế phân cận thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 4,57 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 2) Tổng hợp ((2S,4R)-metyl 1-benzyl-4-(benzyloxy)pyrrolidin-2-yl)metanol

Tạo huyền phù lithi nhôm hydrua (1,99 g) trong THF (100 mL). Cho dung dịch (2S,4R)-metyl 1-benzyl-4-(benzyloxy)pyrrolidin-2-carboxylat (11,4 g) trong THF (65 mL) vào huyền phù trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy hỗn hợp trong điều kiện làm lạnh bằng đá trong 1 giờ, và sau đó, cho natri sulfat decahydrat (20 g) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, cho natri sulfat khan decahydrat (20 g) vào, và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cho thêm natri sulfat khan (20 g) vào, và khuấy hỗn hợp trong 30 phút, sau đó lọc qua xelit, và cô đặc, thu

được phân căn ở dạng dầu màu vàng. Tinh chế phân căn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 9,16 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 3) Tổng hợp (3R)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-5-flopiperidin

Cho bis(2-metoxyletyl)amino lưu huỳnh triflorua (6,95 g) vào dung dịch ((2S,4R)-methyl 1-benzyl-4-(benzyloxy)pyrrolidin-2-yl)metanol (9,16 g) trong THF trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và sau đó, khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Cho dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước vào, sau đó chiết bằng etyl axetat. Sau đó, rửa dịch chiết bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế phân căn thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 6,08 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

(Bước 4) Tổng hợp (5R)-tert-butyl-3-flo-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Hòa tan (3R)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-5-flopiperidin (6,08 g) và di-tert-butyl dicacbonat (4,88 g) trong etanol (120 mL). Sau đó, cho paladi hydroxit-cacbon hoạt tính (900 mg) vào, và khuấy hỗn hợp trong 2 ngày trong khí quyển hydro. Lọc huyền phù qua xelit và sau đó cô đặc, và tạo huyền phù phân căn và rửa sử dụng hexan, thu được 3,98 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

(Bước 5) Tổng hợp (5S)-tert-butyl-3-flo-5-((4-nitrobenzoyl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Hòa tan (5R)-tert-butyl-3-flo-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,0 g), axit 4-nitrobenzoic (1,14 g), và triphenylphosphin (1,79 g) trong toluen (100 mL). Sau đó, cho bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat (1,60 g) vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, sau đó rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô đặc. Tinh chế phân căn thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được 1,26 g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

(Bước 6) Tổng hợp (5S)-tert-butyl-3-flo-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Hòa tan (5S)-tert-butyl-3-flo-5-((4-nitrobenzoyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (1,26 g) trong hỗn hợp THF (7 mL) và metanol (7 mL). Cho dung dịch natri hydroxit 5 N trong nước (1,4 mL) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó, loại bỏ dung môi hữu cơ bằng áp suất thấp. Pha loãng phần cặn bằng diethyl ete, sau đó rửa bằng nước, dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước, và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,69 g) ở dạng chất rắn không màu.

(Bước 7) Tổng hợp (3R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-5-flopiperidin-1-carboxylat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,33 g) ở dạng hợp chất màu nâu nhạt bằng cách sử dụng (5S)-tert-butyl-3-flo-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,69 g) thay cho (S)-N-Boc-3-piperidinol ở (Bước 1) và (Bước 2) của Ví dụ tham chiếu 1.

(Bước 8) Tổng hợp axit 4-amino-1-((3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-flopiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Cho (3R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-5-flopiperidin-1-carboxylat (0,300 g), triethylamin (0,32 g), và phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclotetan (0,052 g) vào metanol (5 mL), và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1 giờ ở 4,5 atm (4,56 bar) trong cacbon monoxit, và sau đó cô đặc. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat). Hòa tan chất rắn thu được trong metanol (5 mL). Cho dung dịch natri hydroxit 5 N trong nước (0,64 mL) vào dung dịch, và sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó, cho dung dịch axit clohydric 5 N trong nước (0,65 mL) vào, sau đó chiết bằng clorofom. Sau đó, làm khô dịch chiết trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,21 g) ở dạng chất rắn không màu.

(Bước 9) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 76

Hòa tan axit 4-amino-1-((3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-flopiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (35 mg), 2-(4-amino-3-clophenyl)-N,N-

dimethylaxetamit (23 mg) thu được từ (Bước 2) trong ví dụ 6, và diisopropyletylamin (23 mg) trong DMF (1 mL). Cho HATU (52 mg) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp trong 2 ngày. Sau khi cô đặc, tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Hòa tan dầu không màu thu được trong metanol (2 mL). Cho dung dịch axit clohydric 4 N trong dioxan (2 mL) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc, hòa tan chất rắn màu vàng thu được và diisopropyletylamin (0,039 g) trong clorofom (5 mL). Cho dung dịch clorofom chứa acryloyl clorua (5 mg) vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. Tinh chế dung dịch bằng sắc ký silica gel, cô đặc, và sau đó tạo huyền phù trong hexan/etyl axetat, và lọc huyền phù và làm khô bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25 mg) ở dạng chất rắn không màu.

Ví dụ 77: Tổng hợp 1-((3R)-1-acryloyl-5-floperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoetyl)-2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Thực hiện theo (Bước 9) trong ví dụ 76, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21 mg) ở dạng chất rắn không màu bằng cách sử dụng 2-(4-amino-2,3-dimethylphenyl)-N,N-dimethylaxetamit (22 mg) được tổng hợp trong (Bước 3) trong ví dụ 13 thay cho 2-(4-amino-3-clophenyl)-N,N-dimethylaxetamit.

Ví dụ 78: Tổng hợp 1-((3R,5S)-1-acryloyl-5-metylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-dimethylamino)-2-oxoetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

(Bước 1) Tổng hợp (2S,4R)-tert-butyl 4-(3-iodo-4-((triphenylphosphoranylidene)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-metylpyrolidin-1-carboxylat

Hòa tan tert-butyl (2S,4S)-4-hydroxy-2-metylpyrolidin-1-carboxylat (0,30 g), triphenylphosphin, và 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trong THF (7 mL). Cho diisopropyl azodicarboxylat (0,443 mL) vào dung dịch trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó, cho thêm THF

(10 mL) vào. Sau khi khuấy qua đêm, cho thêm triphenylphosphin (0,117 g) và diisopropyl azodicarboxylat (0,089 mL) vào, và khuấy tiếp hỗn hợp trong 1 giờ. Sau khi cô đặc dung dịch, tạo huyền phù phần cặn trong etyl axetat, và loại bỏ các chất không tan. Sau đó, cô đặc dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (hexan/etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,387 g) ở dạng chất vô định hình không màu.

(Bước 2) Tổng hợp (2S,4R)-tert-butyl 4-(3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylat

Hòa tan (2S,4R)-tert-butyl 4-(3-iodo-4-((triphenylphosphoranylidene)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylat (0,37 g) được tổng hợp trong (Bước 1) trong axit trifloaxetic (5 mL), và khuấy dung dịch qua đêm. Sau khi cô đặc, cho clorofom và nước vào phần cặn, và sau đó, bazơ hóa hỗn hợp bằng natri hydroxit 5 N, sau đó chiết bằng clorofom/metanol. Làm khô lớp hữu cơ thu được trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc. Hòa tan chất rắn không màu thu được trong clorofom (5 mL). Cho di-tert-butyl dicacbonat (0,126 g) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc, tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (clorofom/metanol), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,23 g) ở dạng chất rắn không màu.

(Bước 3) Tổng hợp axit 4-amino-1-((3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Thực hiện theo (Bước 8) trong ví dụ 76, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,138 g) ở dạng chất rắn màu nâu bằng cách sử dụng (2S,4R)-tert-butyl 4-(3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylat (0,23 g) thu được từ (Bước 2) thay cho (3R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-5-flopiperidin-1-carboxylat.

(Bước 4) Tổng hợp hợp chất của ví dụ 78

Thực hiện theo (Bước 9) trong ví dụ 76, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23 mg) ở dạng chất rắn không màu bằng cách sử dụng axit 4-amino-1-((3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (35 mg) và 2-(4-amino-3-clophenyl)-N,N-dimethylacetamid (24 mg) thu được từ (Bước 2) trong ví dụ 6 thay cho axit 4-amino-1-((3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-floperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic.

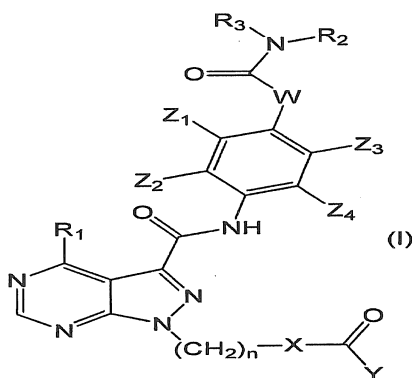
Ví dụ 79: Tổng hợp 1-((3R,5S)-1-acryloyl-5-methylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

Thực hiện theo (Bước 9) trong ví dụ 76, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36 mg) ở dạng chất rắn không màu bằng cách sử dụng axit 4-amino-1-((3R,5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic (35 mg) và 2-(4-amino-2,3-dimethylphenyl)-N,N-dimethylacetamid (24 mg) được tổng hợp trong (Bước 3) trong ví dụ 13 thay cho axit 4-amino-1-((3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-floperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic.

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách tổng hợp theo phương pháp trong Công bố đơn quốc tế số WO 2015/022926.

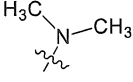
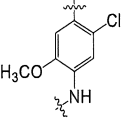
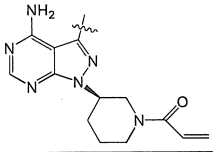
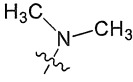
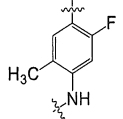
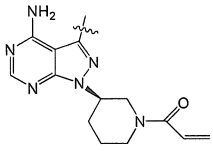
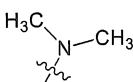
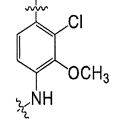
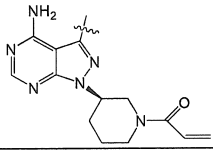
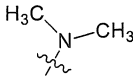
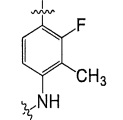
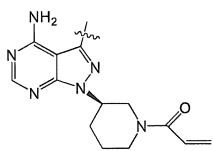
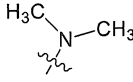
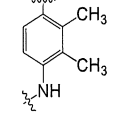
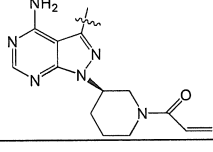
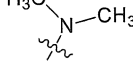
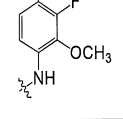
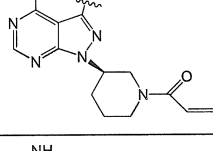
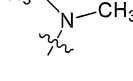
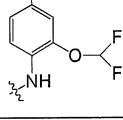
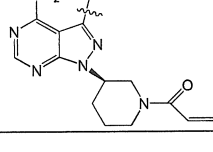
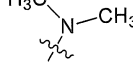
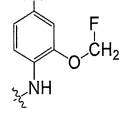
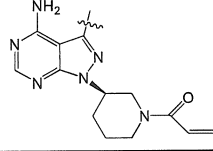
Dưới đây là danh sách các hợp chất của ví dụ từ 1 đến 79 và ví dụ so sánh 1.



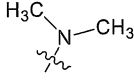
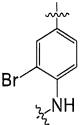
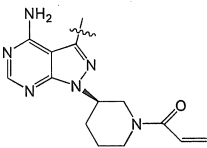
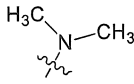
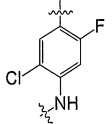
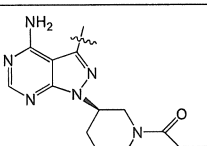
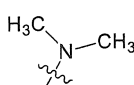
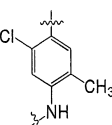
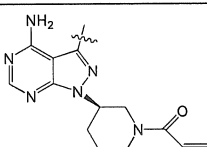
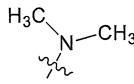
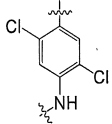
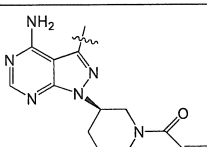
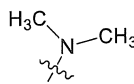
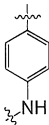
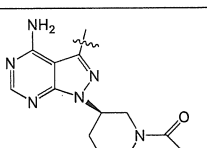
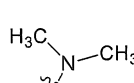
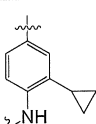
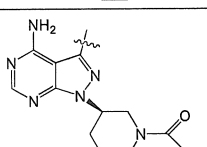
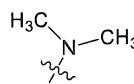
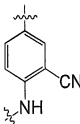
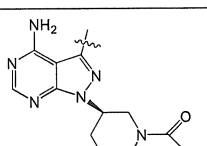
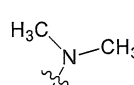
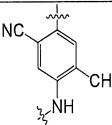
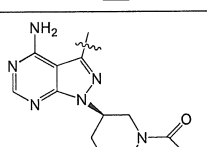
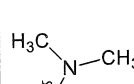
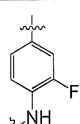
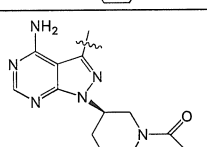
Bảng 1

		W		
1		CH2		
2		CH2		
3		CH2		
4		CH2		
5		CH2		
6		CH2		
7		CH2		
8		CH2		

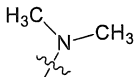
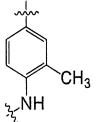
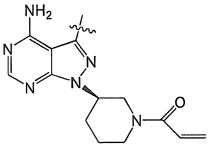
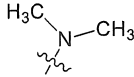
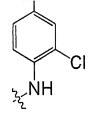
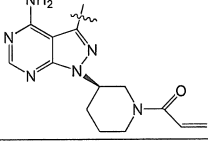
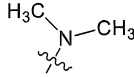
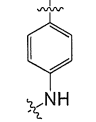
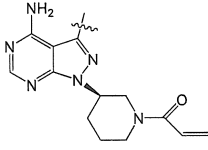
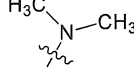
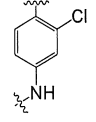
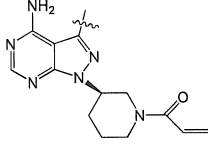
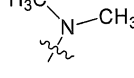
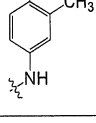
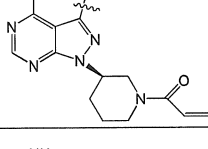
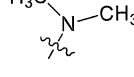
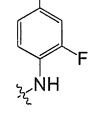
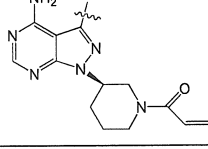
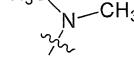
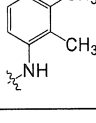
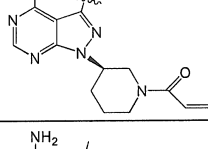
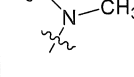
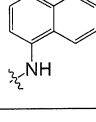
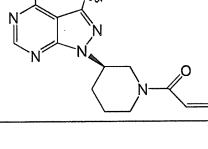
Bảng 2

9		CH ₂		
10		CH ₂		
11		CH ₂		
12		CH ₂		
13		CH ₂		
14		CH ₂		
15		CH ₂		
16		CH ₂		

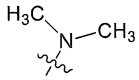
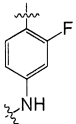
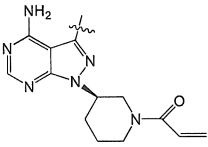
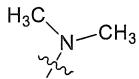
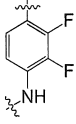
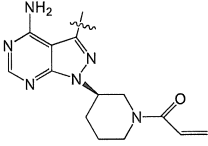
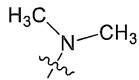
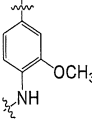
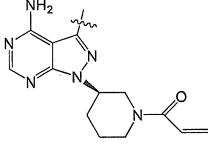
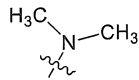
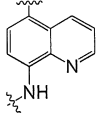
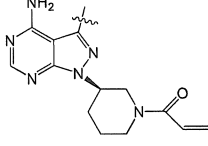
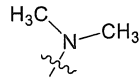
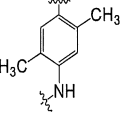
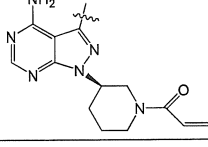
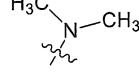
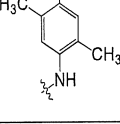
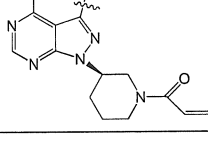
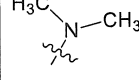
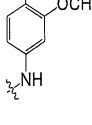
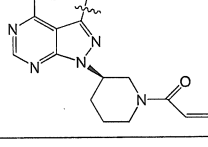
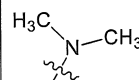
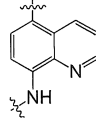
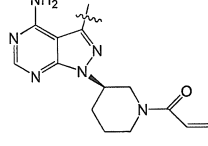
Bảng 3

17		CH ₂		
18		CH ₂		
19		CH ₂		
20		CH ₂		
21		O		
22		CH ₂		
23		CH ₂		
24		CH ₂		
25		CH ₂		

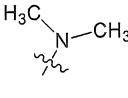
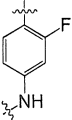
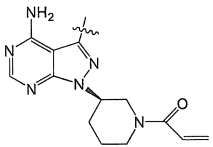
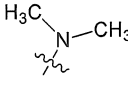
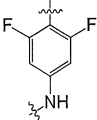
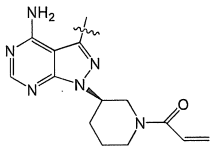
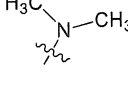
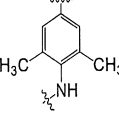
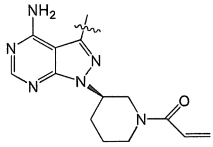
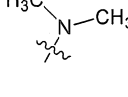
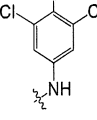
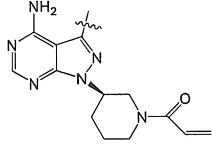
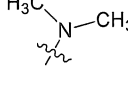
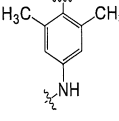
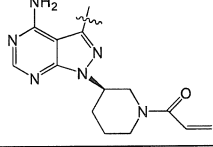
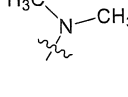
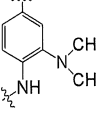
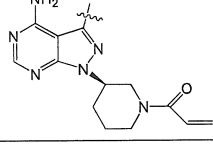
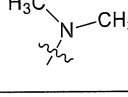
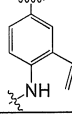
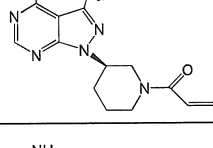
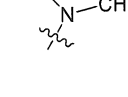
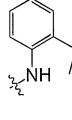
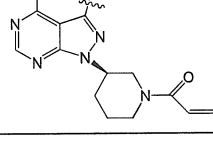
Bảng 4

26		O		
27		O		
28		CH ₂		
29		O		
30		O		
31		O		
32		O		
33		O		

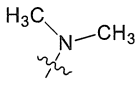
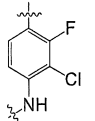
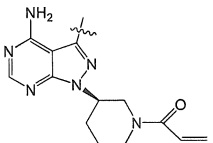
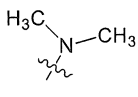
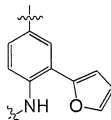
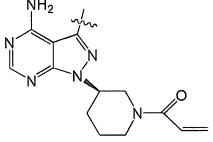
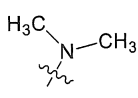
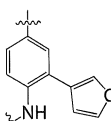
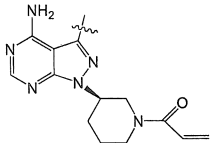
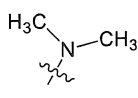
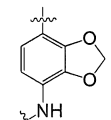
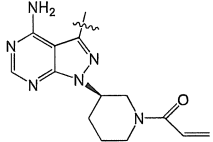
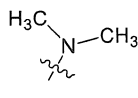
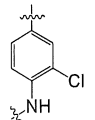
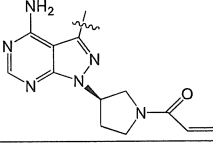
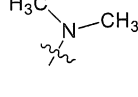
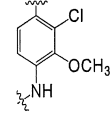
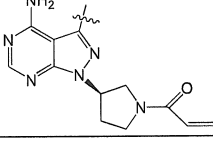
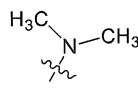
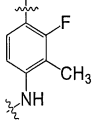
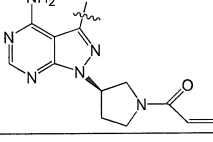
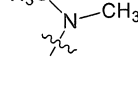
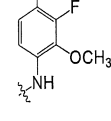
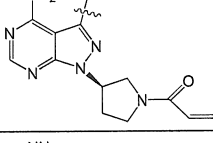
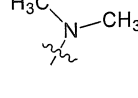
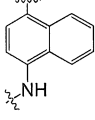
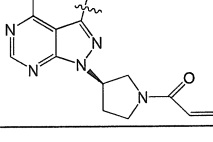
Bảng 5

34		O		
35		O		
36		O		
37		O		
38		O		
39		CH2		
40		CH2		
41		CH2		

Bảng 6

42		CH ₂		
43		O		
44		O		
45		O		
46		O		
47		CH ₂		
48		CH ₂		
49		CH ₂		

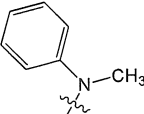
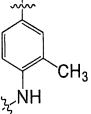
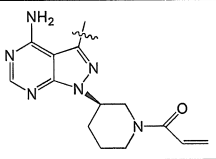
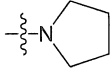
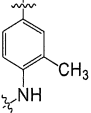
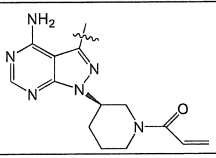
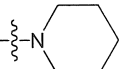
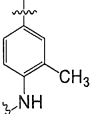
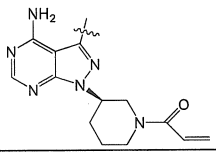
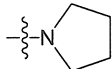
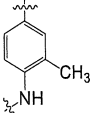
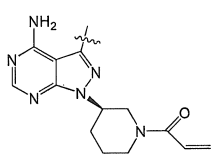
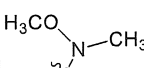
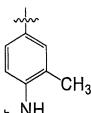
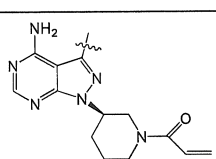
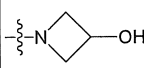
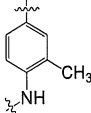
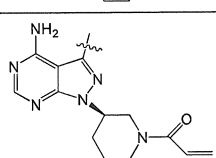
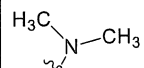
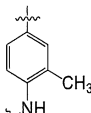
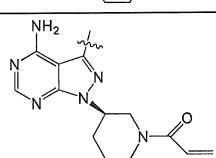
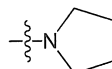
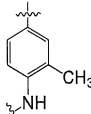
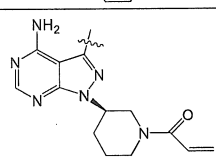
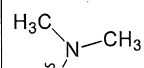
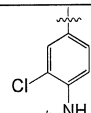
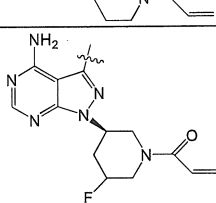
Bảng 7

50		CH ₂		
51		CH ₂		
52		CH ₂		
53		CH ₂		
54		CH ₂		
55		CH ₂		
56		CH ₂		
57		CH ₂		
58		O		

Bảng 8

59		CH2		
60		CH2		
61		CH2		
62		CH2		
63		O		
64		O		
65		CH2		
66		O		
67		CH2		

Bảng 9

68		O		
69		O		
70		O		
71		CH2		
72		CH2		
73		CH2		
74		NH		
75		NH		
76		CH2		

Bảng 10

77		CH ₂		
78		CH ₂		
79		CH ₂		
*				

(*) Hợp chất của ví dụ so sánh 1.

Bảng bổ sung cho các Bảng từ 1 đến 10

	NMR	Khối lượng
1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,53-1,67 (m, 1,0H), 1,93-2,03 (m, 1,0H), 2,15-2,52 (m, 5,0H), 2,85 (s, 3,0H), 3,03 (s, 3,0H), 3,14-3,89 (m, 2,0H), 3,78 (s, 2,0H), 4,00-4,87 (m, 3,0H), 5,58-5,71 (m, 1,0H), 6,00-6,17 (m, 1,0H), 6,68-6,92 (m, 1,0H), 7,20 (s, 1,0H), 7,68-7,76 (m, 1,0H), 8,15 (s, 1,0H), 8,27 (s, 1,0H), 8,48 (s, 1,0H), 10,02-10,22 (m, 1,0H).	569,2
2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) Độ chuyển dịch 1,63-1,85 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,16-2,41 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,18-3,78 (m, 3H), 3,95-4,30 (m, 1H), 4,41-5,02 (m, 2H), 5,61-5,78 (m, 1H), 6,29 (dd, J=15,85, 7,07 Hz, 1H), 6,40-6,72 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,21-8,43 (m, 2H), 8,80 (br. d, J=8,00 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H)	525,3
3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) Độ chuyển dịch 1,15-1,48 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 1H), 1,98-2,18 (m, 1H) 2,26-2,34 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,22-3,56 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,96-4,63 (m, 1H), 4,78-5,04 (m, 1H), 5,60-5,84 (m, 1H), 6,23-6,73 (m,	525,3

	3H), 7,00-7,18 (m, 1H), 8,10-8,44 (m, 2H), 8,82 (br. d, J=11,00 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H)	
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,95 (br. s., 1H), 2,12-2,25 (m, 4H), 2,29 (br. s., 1H), 2,81 (d, J=3,42 Hz, 3H), 2,99 (d, J=4,10 Hz, 3H), 3,63 (br. s., 2H), 4,09 (br. s., 1H), 4,50 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,68 (br. s., 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 7,37 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 10,01 (br. s., 1H)	491,3
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,59 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 1H), 2,38 (br. s., 1H), 2,50 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,02 (s., 3H), 3,83 (br. s., 1H), 4,06 (br. s., 2H), 4,15 (s, 3H), 4,26 (br. s., 1H), 4,77 (br. s., 1H), 5,58- 5,70 (m, 1H), 6,09 (d, J=16,40 Hz, 1H), 6,61-6,94 (m, 1H), 7,35 (d, J=7,52 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,88 Hz, 3H), 7,83-7,99 (m, 2H), 8,04 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 10,42-10,80 (m, 1H)	527,3
6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,53-1,70 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,18-3,40 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,02-4,57 (m, 2H), 4,69-4,81 (m, 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 6,03-6,14 (m, 1H), 6,66-6,93 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 10,13 (br s, 1H)	511,2
7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) Độ chuyển dịch 1,60 (br. s., 1H), 1,95 (br. s., 1H), 2,18 (br. s., 1H), 2,27 (d, J=14,35 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (br. s., 1H), 3,87 (s, 3H), 3,99 (d, J=7,52 Hz, 1H), 4,13-4,48 (m, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 5,48-5,69 (m, 1H), 5,98-6,10 (m, 1H), 6,57-6,87 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,15 (br. s., 1H), 8,26 (s, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 9,61 (br. s., 1H)	507,3
8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,15 (br. s., 1H), 2,37-2,55 (m, 1H), 2,73 (br. s., 1H), 3,40 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,64 (br. s., 2H), 4,70-5,16 (m, 2H), 5,18-5,44 (m, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 6,66 (br. s., 1H), 7,41 (br. s., 1H), 7,84 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,88 Hz, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 8,67-8,77 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,97 (br. s., 1H), 10,79-11,13 (m, 1H)	510,3
9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,25 (d, J=6,15 Hz, 1H), 1,55-1,74 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,28 (br. s., 1H), 2,83-2,90 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,39-3,59 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,96-4,10 (m, 1H), 4,15-4,53 (m, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 5,51-5,76 (m, 1H), 6,08 (br. s., 1H), 6,59-6,99 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (br. s., 1H), 9,67 (br. s., 1H)	541,3
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Chuyển dịch: 1,54-1,69 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 1H), 2,13-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,00-3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,29-3,82 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,00-4,61 (m, 2H), 4,67-4,85 (m, 1H), 5,54-5,73 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 1H), 6,66-6,91 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 10,00-10,10 (m, 1H)	509,3

11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,62 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 1H), 2,29 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,03 (br. s., 1H), 4,19 (br. s., 1H), 4,49 (d, J=11,62 Hz, 1H), 4,76 (br. s., 1H), 5,45-5,72 (m, 1H), 5,97-6,12 (m, 1H), 6,54-6,89 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,20 (br. s., 1H), 8,28 (s, 1H), 8,37 (br. s., 1H), 9,81 (br. s., 1H)	541,3
12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,59 (br. s., 1H), 1,94 (br. s., 1H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (br. s., 1H), 2,30 (br. s., 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,05 (d, J=15,03 Hz, 1H), 3,78 (br. s., 1H), 4,13-4,30 (m, 1H), 4,55 (d, J=11,62 Hz, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 5,54-5,72 (m, 1H), 6,02-6,14 (m, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 10,12-10,28 (m, 1H)	509,3
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,52-1,69 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,06-2,41 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,99-3,24 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,29-3,85 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,99-4,58 (m, 2H), 4,67-4,81 (m, 1H), 5,58-5,73 (m, 1H), 6,05-6,15 (m, 1H), 6,71-6,96 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 10,11-10,24 (m, 1H).	505,3
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,62 (br. s., 1H), 2,02 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 1H), 2,27 (br. s., 1H), 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,78 (m., 1H), 3,94 (s., 3H), 4,04 (d, J=19,82 Hz, 2H), 4,17 (br. s., 1H), 4,45 (br. s., 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,71-4,87 (m, 1H), 5,38-5,77 (m, 1H), 5,98-6,11 (m, 1H), 6,51-6,90 (m, 1H), 6,98 (t, J=7,86 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,18 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,40 (br. s., 1H), 9,80 (br. s., 1H)	525,3
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) Độ chuyển dịch 1,60 (br. s., 1H), 1,96 (br. s, 1H), 2,19 (br. s., 1H), 2,26 (br. s., 1H), 2,82 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,95-4,18 (m, 1H), 4,19-4,54 (m, 1H), 4,77 (br. s., 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,81 (d, J=10,25 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,87 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,16 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,39 (br. s., 1H), 9,87 (br. s., 1H)	543,3
16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) Độ chuyển dịch 1,60 (br. s., 1H), 1,96 (s, 1H), 2,19 (br. s., 2H), 2,82 (s, 3H), 2,98-3,03 (m, 3H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,80 (br. s., 1H), 4,00 (d, J=7,52 Hz, 1H), 4,12-4,52 (m, 1H), 4,70-4,88 (m, 1H), 5,49-5,73 (m, 1H), 5,83 (br. s., 1H), 5,94-6,12 (m, 2H), 6,59-6,91 (m, 1H), 7,01 (d, J-8,20 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,97 (br. s., 1H), 8,17 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,44 (br. s., 1H), 9,73 (d, J=15,72 Hz, 1H)	525,3
17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,59 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,18 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 4H), 3,13 (d, J=5,47 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,02 (br. s., 1H), 4,15 (br. s., 1H), 4,50 (d, J=12,98 Hz, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 5,51-5,69 (m, 1H), 6,08 (d, J=15,72 Hz, 1H), 6,83 (br. s., 1H), 7,26 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 8,09-8,19 (m, 1H), 8,26 (s, 1H),	555,2

	8,38 (br. s., 1H), 10,05 (s, 1H)	
18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,51-1,74 (m, 1H), 1,98 (d, J=12,10 Hz, 1H), 2,12-2,38 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,98-4,56 (m, 2H), 4,75 (br. s., 1H), 5,52-5,73 (m, 1H), 5,97-6,24 (m, 1H), 6,62-6,99 (m, 1H), 7,49 (d, J=7,33 Hz, 1H), 7,80 (d, J=10,63 Hz, 1H), 8,17-8,39 (m, 3H), 10,11 (s, 1H)	529,3
19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,07-1,37 (m, 1H), 1,47-1,69 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,11-2,30 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,94-4,58 (m, 3H), 4,64-4,86 (m, 1H), 5,50-5,74 (m, 1H), 5,89-6,21 (m, 1H), 6,57-6,90 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,56 (d, J=10,93 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,45 (br. s., 1H), 10,05 (d, J=38,30 Hz, 1H)	525,3
20	Không có dữ liệu	545,2
21	Không có dữ liệu	479,3
22	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,56-0,71 (m, 2,0H), 0,91-1,05 (m, 2,0H), 1,54-1,71 (m, 1,0H), 1,90-2,06 (m, 2,0H), 2,16-2,34 (m, 2,0H), 2,82 (s, 3,0H), 3,00 (s, 3,0H), 3,14-3,84 (m, 2,0H), 3,65 (s, 2,0H), 4,00-4,91 (m, 3,0H), 3,56-5,71 (m, 1,0H), 5,96-6,18 (m, 1,0H), 6,62-6,91 (m, 1,0H), 7,00 (s, 1,0H), 7,06-7,12 (m, 1,0H), 7,74-7,81 (m, 1,0H), 8,21 (s, 1,0H), 8,28 (s, 1,0H), 8,57 (s, 1,0H), 9,98-10,11 (m, 1,0H).	517,3
23	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,49-1,69 (m, 1,0H), 1,86-2,03 (m, 1,0H), 2,16-2,53 (m, 2,0H), 2,84-3,85 (m, 2,0H), 2,84 (s, 3,0H), 3,04 (s, 3,0H), 3,80 (s, 2,0H), 4,04-4,87 (m, 3,0H), 5,60-5,78 (m, 1,0H), 6,01-6,20 (m, 1,0H), 6,73-6,92 (m, 1,0H), 7,54-7,64 (m, 2,0H), 7,72 (s, 1,0H), 8,18 (s, 1,0H), 8,29 (s, 1,0H), 8,37 (s, 1,0H), 10,79 (s, 1,0H).	502,3
24	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,58-1,67 (m, 1,0H), 1,93-2,04 (m, 1,0H), 2,12-2,46 (m, 5,0H), 2,85 (s, 3,0H), 2,96-3,81 (m, 2,0H), 3,09 (s, 3,0H), 3,89 (s, 2,0H), 4,06-4,80 (m, 3,0H), 5,56-5,74 (m, 1,0H), 6,04-6,16 (m, 1,0H), 6,67-6,94 (m, 1,0H), 7,36(s, 1,0H), 7,85-7,91 (m, 1,0H), 8,16 (s, 1,0H), 8,27 (s, 1,0H), 8,46 (s, 1,0H), 10,15-10,38 (m, 1,0H).	516,3
25	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,56-1,63 (m, 1,0H), 1,92-1,96 (m, 1,0H), 2,14-2,36 (m, 2,0H), 2,82 (s, 3,0H), 2,88-3,75 (m, 2,0H), 3,02 (s, 3,0H), 3,72 (s, 2,0H), 4,00-4,80 (m, 3,0H), 5,54-5,74 (m, 1,0H), 6,01-6,14 (m, 1,0H), 6,70-6,88 (m, 1,0H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1,0H), 7,16 (dd, J = 11,7, 1,3 Hz, 1,0H), 7,53-7,60 (m, 1,0H), 8,12 (s, 1,0H), 8,26 (s, 1,0H), 8,43 (s, 1,0H), 10,20-10,15 (m, 1,0H).	495,3
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 0,03 (br. s., 1H), 1,57 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,22 (br. s., 3H), 2,26-2,29 (m, 1H), 2,88 (br. s., 3H), 3,01 (br. s., 3H), 3,78 (br. s., 1H), 4,03 (br. s., 1H), 4,14 (br. s., 1H), 4,21 (br. s., 1H), 4,50 (br. s., 1H), 4,73 (br. s., 1H), 5,52-5,73 (m, 1H), 5,58 (br. s., 1H), 5,68 (br. s., 1H), 5,97-6,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,64-6,89 (m, 1H), 6,69 (br. s., 1H), 6,83 (br. s., 1H), 6,96 (br. s., 1H), 7,03 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,51 (br. s., 1H), 9,98- 10,14 (m, 1H), 10,01 (br. s., 1H), 10,09 (br. s., 1H)	493,3

27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,59 (br. s., 1H), 1,94 (br. s., 1H), 2,18 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,89 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,74 (br. s., 1H), 4,04 (br. s., 1H), 4,54 (br. s., 1H), 4,74 (br. s., 1H), 5,53-5,70 (m, 1H), 6,08 (d, J=14,35 Hz, 1H), 6,62-6,88 (m, 1H), 7,17 (dd, J=8,54, 2,39 Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,73 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,88 Hz, 1H), 8,13 (br. s., 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (br. s., 1H), 10,16 (br. s., 1H)	513,2
28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,59 (br. s., 1H), 1,90 (br. s., 1H), 2,15 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,81 (d, J=4,10 Hz, 3H), 2,99 (d, J=4,10 Hz, 4H), 3,64 (br. s., 2H), 3,82 (br. s., 1H), 3,96-4,14 (m, 1H), 4,14-4,59 (m, 1H), 4,63-4,86 (m, 1H), 5,53-5,79 (m, 1H), 6,09 (br. s., 1H), 6,65-6,92 (m, 1H), 7,21 (br. s., 2H), 7,71 (br. s., 2H), 8,10 (br. s., 1H), 8,22 (d, J=15,03 Hz, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 10,09-10,38 (m, 1H)	477,3
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,90 (br. s., 1H), 2,15 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,90 (br. s., 3H), 3,05 (br. s., 4H), 3,79 (br. s., 1H), 4,06 (br. s., 1H), 4,22 (br. s., 1H), 4,53 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 6,09 (br. s., 1H), 6,85 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,78 (d, J=6,83 Hz, 1H), 8,04 (br. s., 1H), 8,14 (br. s., 1H), 8,25 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,43 (br. s., 1H), 10,32-10,67 (m, 1H)	513,2
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,90 (br. s., 1H), 2,12 (br. s., 4H), 2,28 (br. s., 1H), 2,89 (br. s., 3H), 3,05 (br. s., 3H), 3,75-3,91 (m, 1H), 3,97-4,26 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 1H), 4,63-4,85 (m, 1H), 5,51-5,78 (m, 1H), 6,09 (br. s., 1H), 6,63-6,93 (m, 1H), 7,05 (br. s., 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,69 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,36 (br. s., 1H), 8,47 (br. s., 1H), 10,03-10,46 (m, 1H)	493,3
31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,91 (br. s., 1H), 2,16 (br. s., 1H), 2,30 (br. s., 1H), 2,89 (br. s., 4H), 3,02 (br. s., 3H), 3,72 (br. s., 1H), 4,07 (br. s., 1H), 4,25 (br. s., 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,73 (br. s., 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 6,11 (br. s., 1H), 6,66-6,88 (m, 1H), 7,01 (d, J=6,15 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,88 Hz, 1H), 7,60 (br. s., 1H), 8,10 (br. s., 1H), 8,25 (br. s., 1H), 8,43 (br. s., 1H), 10,26 (br. s., 1H)	497,3
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,94 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 3H), 2,12 (br. s., 4H), 2,30 (br. s., 1H), 2,89 (br. s., 3H), 3,06 (br. s., 3H), 3,76 (br. s., 1H), 4,02 (br. s., 1H), 4,18 (br. s., 1H), 4,53 (br. s., 1H), 4,74 (br. s., 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 6,63-6,86 (m, 1H), 6,91 (d, J=7,52 Hz, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 8,05 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,54 (br. s., 1H), 10,08-10,25 (m, 1H)	507,3
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,60 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 1H), 2,96 (br. s., 3H), 3,14 (s, 3H), 3,76-3,91 (m, 1H), 3,97-4,39 (m, 2H), 4,49-4,64 (m, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 5,50-5,80 (m, 1H), 6,10 (d, J=16,40 Hz, 1H), 6,60-6,95 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,52 Hz, 1H), 7,60 (br. s., 4H), 7,93 (br. s., 3H), 8,05 (br.	529,3

	s., 1H), 8,26 (br. s., 1H), 8,36 (br. s., 1H), 8,47 (br. s., 1H), 10,57-10,83 (m, 1H)	
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,90 (br. s., 1H), 2,15 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,89 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 3,81 (br. s., 1H), 4,05 (d, J=12,98 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 1H), 4,54 (d, J=10,93 Hz, 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 6,10 (d, J=14,35 Hz, 1H), 6,64-6,88 (m, 1H), 7,27 (t, J=8,54 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,88 Hz, 1H), 7,85 (d, J=12,30 Hz, 1H), 8,14 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, J=16,40 Hz, 1H), 10,35-10,59 (m, 1H)	497,3
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,92 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 1H), 2,30 (br. s., 1H), 2,50 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 3,71 (br. s., 1H), 4,05 (br. s., 1H), 4,22-4,64 (m, 2H), 4,71 (br. s., 1H), 5,64 (d, J=17,77 Hz, 1H), 6,09 (d, J=17,77 Hz, 1H), 6,64-6,91 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,33-10,67 (m, 1H)	515,3
36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) Độ chuyển dịch 1,21 (br. s., 1H), 1,58 (m, 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,12-2,35 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,79 (br. s., 1H), 3,84-3,90 (m, 3H), 3,99 (d, J=11,62 Hz, 1H), 4,45 (d, J=12,30 Hz, 0,5H), 4,19 (d, J=12,98 Hz, 0,5H), 4,76 (br. s., 1H), 5,65 (d, J=10,25 Hz, 1H), 5,99-6,10 (m, 1H), 6,58-6,88 (m, 2H), 6,92 (d, J=2,73 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,88 Hz, 1H), 8,15 (br. s., 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 8,46 (br. s., 1H), 9,62 (br. s., 1H)	509,3
37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,66 (br. s., 1H), 1,97-2,17 (m, 1H), 2,25 (br. s., 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 5H), 3,76-4,17 (m, 2H), 4,20-4,51 (m, 1H), 4,80 (br. s., 1H), 5,51-5,61 (m, 1H), 6,04 (d, J=15,03 Hz, 1H), 6,61-6,88 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,88 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,54, 4,44 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 8,72 (d, J=8,88 Hz, 1H), 9,05 (d, J=3,42 Hz, 1H), 11,34 (br. s., 1H)	530,3
38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,94 (br. s., 1H), 2,08 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 2,29 (br. s., 1H), 2,89 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,77 (br. s., 1H), 3,97-4,35 (m, 2H), 4,52 (d, J=10,93 Hz, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,60-6,88 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 8,52 (br. s., 1H), 9,91-10,09 (m, 1H)	507,3
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,13 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,83 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,77 (br. s., 1H), 3,97-4,36 (m, 2H), 4,49 (br. s., 1H), 4,77 (br. s., 1H), 5,50-5,70 (m, 1H), 5,99-6,12 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 8,10 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 8,57 (br. s., 1H), 9,83-10,02 (m, 1H)	505,3
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,87 (d, J=19,13 Hz, 1H), 2,15 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,80 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,84 (br. s., 1H), 3,99-4,30 (m, 3H), 4,51 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 6,10 (d, J=13,67 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,88 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, J=8,20 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, J=8,20 Hz, 1H), 7,47 (br. s., 1H), 8,08-8,19 (m,	507,3

	2H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 10,06-10,30 (m, 1H)	
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,66 (br. s., 1H), 2,00-2,17 (m, 1H), 2,25 (br. s., 1H), 2,29-2,44 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,09-3,17 (m, 3H), 3,33-3,55 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,21-4,51 (m, 1H), 4,81 (br. s., 1H), 5,51-5,62 (m, 1H), 6,04 (d, J=16,40 Hz, 1H), 6,82 (d, J=10,93 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,88, 4,10 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,88 Hz, 1H), 8,54 (br. s., 1H), 8,66 (d, J=8,20 Hz, 1H), 8,99 (d, J=4,10 Hz, 1H), 11,46 (br. s., 1H)	528,3
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,56 (br. s., 1H), 1,84 (br. s., 1H), 2,14 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,81 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,82 (br. s., 1H), 4,09 (br. s., 2H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,60-4,85 (m, 1H), 5,49-5,75 (m, 1H), 6,10 (d, J=13,67 Hz, 1H), 6,60-6,95 (m, 1H), 7,22 (t, J=8,20 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,69 (d, J=11,62 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (br. s., 1H), 10,26-10,57 (m, 1H)	495,3
43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,91 (br. s., 1H), 2,16 (br. s., 1H), 2,21-2,44 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,79 (br. s., 1H), 4,07 (d, J=13,67 Hz, 1H), 4,24 (br. s., 1H), 4,57 (d, J=12,98 Hz, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,58-5,71 (m, 1H), 6,10 (d, J=15,03 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 1H), 7,75 (d, J=9,57 Hz, 2H), 8,18 (br. s., 1H), 8,26 (br. s., 2H), 10,53-10,72 (m, 1H)	515,3
44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,95 (br. s., 1H), 2,15 (s, 7H), 2,30 (br. s., 1H), 2,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,78 (m., 2H), 4,04 (m., 2H), 4,17 (m., 2H), 4,51 (m, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,66 (br. s., 1H), 6,08 (d, J=15,72 Hz, 1H), 6,64-6,85 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 8,02 (br. s., 1H), 8,21 (d, J=17,08 Hz, 2H), 8,55 (br. s., 1H), 9,94-10,15 (m, 1H)	507,3
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,89 (d, J=10,93 Hz, 1H), 2,16 (br. s., 1H), 2,22-2,43 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,77 (br. s., 1H), 4,08 (br. s., 1H), 4,24 (br. s., 1H), 4,54 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,54-5,71 (m, 1H), 6,04-6,14 (m, 1H), 6,59-6,96 (m, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,16 (br. s., 1H), 8,26 (br. s., 2H), 10,64 (br. s., 1H)	547,2
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,87 (d, J=18,45 Hz, 1H), 2,09 (s, 7H), 2,19-2,41 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,76-3,89 (m, 1H), 4,06 (d, J=4,78 Hz, 3H), 4,17 (br. s., 1H), 4,43-4,61 (m, 1H), 4,64-4,87 (m, 1H), 5,68 (d, J=10,25 Hz, 1H), 6,11 (d, J=15,03 Hz, 1H), 6,63-6,95 (m, 1H), 7,52 (s, 2H), 8,12 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 10,04-10,27 (m, 1H)	507,3
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,56-1,81 (m, 1H), 2,08 (br. s., 1H), 2,24 (d, J=4,78 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,95 (br. s., 2H), 4,08 (br. s., 2H), 4,31-4,50 (m, 1H), 4,71-4,96 (m, 1H), 5,40-5,75 (m, 1H), 5,89-6,15 (m, 1H), 6,47-6,93 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,12-8,24 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (br. s., 1H), 10,08 (br. s., 1H)	520,3
48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H),	503,3

	1,93 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 2H), 2,50 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 4,07 (q, J=5,01 Hz, 2H), 4,12-4,31 (m, 1H), 4,46-4,81 (m, 2H), 5,31 (d, J=11,62 Hz, 1H), 5,53-5,67 (m, 1H), 5,75 (d, J=17,08 Hz, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 6,80 (dd, J=17,43, 11,28 Hz, 2H), 7,16 (d, J=6,15 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,04	
49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,11 (t, J=7,52 Hz, 3H), 1,58 (br. s., 1H), 1,94 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 1H), 2,29 (br. s., 1H), 2,59 (q, J=7,52 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,74-4,11 (m, 1H), 4,14-4,57 (m, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 5,50-5,75 (m, 1H), 5,99-6,12 (m, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 7,06 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,35 (br. s., 1H), 7,98-8,12 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,52 (br. s., 1H), 9,86-10,07 (m, 1H)	505,3
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,15-1,36 (m, 1H), 1,45-1,69 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 1H), 2,15-2,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,94-4,61 (m, 3H), 4,64-4,88 (m, 1H), 5,54-5,75 (m, 1H), 5,97-6,17 (m, 1H), 6,60-6,93 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,25 Hz, 1H), 8,07-8,46 (m, 3H), 10,24 (s, 1H)	529,3
51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,60 (br. s., 1H), 1,96 (br. s., 1H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07 (br. s., 2H), 4,17 (br. s., 1H), 4,23-4,62 (m, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 5,99-6,12 (m, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 6,65-6,83 (m, 1H), 6,88 (d, J=2,73 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 8,08-8,17 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 10,32 (d, J=12,98 Hz, 1H)	543,3
52	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,94 (d, J=14,35 Hz, 1H), 2,08-2,28 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,05 (br. s., 1H), 4,50 (d, J=11,62 Hz, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,51-5,69 (m, 1H), 6,08 (d, J=17,08 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,20 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,80 (br. s., 2H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (br. s., 1H), 9,92 (br. s., 1H)	543,3
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,08-1,35 (m, 1H), 1,49-1,71 (m, 1H), 1,86-2,02 (m, 1H), 2,08-2,38 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,68-4,61 (m, 3H), 4,64-4,90 (m, 1H), 5,58-5,81 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,68 (d, J=8,20 Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 1H), 6,97 (d, J=7,52 Hz, 1H), 8,02-8,15 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,46 (br. s., 1H), 10,10 (br. s., 1H)	521,3
54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,37-2,43 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,73-3,85 (m, 1H), 3,86-4,01 (m, 2H), 4,02-4,16 (m, 1H), 5,44-5,59 (m, 1H), 5,60-5,72 (m, 1H), 6,07-6,19 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,82-7,95 (m, 1H), 8,09-8,20 (m, 1H), 8,23-8,28 (m, 1H), 8,30-8,43 (m, 1H), 9,88-10,10 (m, 1H)	497,3
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,83 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,59-3,81 (m, 7H), 3,81-3,99 (m, 3H), 4,00-4,18 (m, 1H), 5,48-5,76 (m, 2H), 6,09-6,24 (m, 1H), 6,48-6,74 (m, 1H), 7,05-7,12	527,3

	(m, 1H, 7,95-8,07 (m, 1H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,25-8,33 (m, 1H), 8,33-8,44 (m, 1H), 9,70-9,78 (m, 1H))	
56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,09 (s, 3H), 2,41 (br. s., 1H), 2,83 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,61 (br. s., 1H), 3,69 (s, 2H), 3,74-3,87 (m, 1H), 3,91 (br. s., 1H), 3,98-4,17 (m, 2H), 5,42-5,59 (m, 1H), 5,66 (dd, J=17,08, 10,25 Hz, 1H), 6,14 (d, J=16,40 Hz, 1H), 6,52-6,68 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,23 (t, J=7,86 Hz, 1H), 8,14 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 10,18 (d, J=15,72 Hz, 1H)	495,3
57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,39 (br. s., 1H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,75-3,96 (m, 6H), 4,02-4,14 (m, 1H), 5,45-5,73 (m, 2H), 6,16 (dd, J=17,08, 8,20 Hz, 1H), 6,53-6,71 (m, 1H), 6,97 (t, J=8,20 Hz, 1H), 7,82 (d, J=4,78 Hz, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 8,29 (s, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 9,74 (br. s., 1H)	511,2
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,50-2,67 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,63 (br. s., 1H), 3,80 (d, J=5,47 Hz, 1H), 3,86-4,04 (m, 2H), 4,04-4,20 (m, 2H), 5,51-5,71 (m, 2H), 6,11-6,19 (m, 1H), 6,56-6,70 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,91 (dd, J=6,15, 2,73 Hz, 2H), 8,07 (br. s., 1H), 8,24-8,31 (m, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 10,68 (d, J=6,83 Hz, 1H)	515,3
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,11 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,35-2,70 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,47-4,25 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 5,48-5,61 (m, 1H), 5,62-5,75 (m, 1H), 6,11-6,19 (m, 1H), 6,52-6,72 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,12-7,22 (m, 1H), 8,08 (br. s., 1H), 8,27 (s., 1H), 8,59 (br. s., 1H), 10,10-10,30 (m, 1H)	491,5
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,61 (br. s., 2H), 3,70 (s, 2H), 3,75-3,96 (m, 2H), 4,00-4,24 (m, 2H), 5,24-5,80 (m, 3H), 6,13 (d, J=15,03 Hz, 1H), 6,50-6,67 (m, 1H), 6,78 (dd, J=17,77, 10,93 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,08 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 10,20 (d, J=11,62 Hz, 1H)	489,3
61	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,49-2,64 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,61 (br. s., 1H), 3,79 (m, 1H), 3,85-4,02 (m, 2H), 4,03-4,11 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,49-5,69 (m, 2H), 6,14 (dd, J=16,74, 2,39 Hz, 1H), 6,55-6,69 (m, 1H), 7,35 (d, J=7,52 Hz, 1H), 7,49-7,64 (m, 3H), 7,87-7,99 (m, 2H), 8,01 -8,15 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 10,62 (d, J=6,83 Hz, 1H)	513,3
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,81 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,61 (br. s., 1H), 3,69 (s, 2H), 3,81 (d, J=8,88 Hz, 1H), 3,90 (br. s., 1H), 3,97 (d, J=8,20 Hz, 1H), 4,03-4,17 (m, 2H), 5,56-5,70 (m, 2H), 6,06-6,22 (m, 1H), 6,53-6,69 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,20 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,93 (dd, J=8,20, 4,10 Hz, 1H), 8,17 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (br. s., 1H), 9,87-10,05 (m, 1H)	541,2
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 2,16-2,23 (m, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,58 (br. s., 1H), 3,68-3,94 (m, 2H), 3,99-4,15 (m, 2H), 5,41-5,69 (m, 2H), 6,09-6,16 (m, 1H), 6,52-6,67 (m, 1H), 6,96 (dd, J=8,54, 2,39 Hz, 1H), 7,03 (br. s.,	479,3

	1H), 7,44 (dd, J=8,88, 5,47 Hz, 1H), 8,08 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,51 (br. s., 1H), 10,01 (d, J=12,98 Hz, 1H)	
64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 2,05 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,52 (dd, J=13,67, 6,15 Hz, 1H), 2,85-2,95 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,70-3,95 (m, 2H), 3,99-4,16 (m, 2H), 5,45-5,69 (m, 2H), 6,08-6,16 (m, 1H), 6,52-6,67 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,88 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,54, 4,44 Hz, 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 10,15 (d, J=13,67 Hz, 1H)	493,3
65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,10-1,29 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,73-3,88 (m, 3H), 3,88-4,24 (m, 3H), 5,43-5,76 (m, 2H), 6,14 (dd, J=16,50, 6,35 Hz, 1H), 6,47-6,72 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,93 Hz, 1H), 7,70 (t, J=9,20 Hz, 1H), 8,09-8,37 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 10,02-10,31 (m, 1H)	515,3
66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,56-1,72 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 1H), 2,26 (br. s., 1H), 2,53-2,62 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 3,24 (s., 3H), 3,80-3,97 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 1H), 4,17-4,69 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 1H), 6,51-6,69 (m, 1H), 6,71-6,99 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 1H), 7,65 (br. s., 4H), 7,92-8,01 (m, 2H), 8,04-8,17 (m, 1H), 8,25-8,38 (m, 1H), 8,44-8,58 (m, 1H), 10,65-10,79 (m, 1H)	586,4
67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,16-1,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,40-3,65 (m, 4H), 3,68-3,96 (m, 4H), 4,00-4,36 (m, 2H), 5,46-5,74 (m, 2H), 6,13 (dd, J=16,40, 5,47 Hz, 1H), 6,49-6,82 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,61 (d, J=6,15 Hz, 1H), 8,11 (br. s., 1H), 8,26 (s, 1H), 8,44 (br. s., 1H), 9,99 (d, J=12,30 Hz, 1H)	511,2
68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,57 (br. s., 1H), 1,93 (br. s., 1H), 2,12-2,26 (m, 4H), 2,29 (br. s., 1H), 3,77 (br. s., 1H), 3,96-4,18 (m, 1H), 4,18-4,57 (m, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,62-6,88 (m, 1H), 7,00 (br. s., 1H), 7,08 (br. s., 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,37-7,50 (m, 5H), 8,07 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,50 (br. s., 1H), 9,97-10,14 (m, 1H)	555,3
69	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,86 (br. s., 6H), 2,12-2,26 (m, 4H), 2,30 (br. s., 1H), 3,77 (br. s., 1H), 3,97-4,17 (m, 1H), 4,20-4,57 (m, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 5,53-5,70 (m, 1H), 6,00-6,13 (m, 1H), 6,62-6,90 (m, 1H), 6,98 (br. s., 1H), 7,05 (br. s., 1H), 7,41 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,52 (br. s., 1H), 9,96-10,19 (m, 1H)	519,3
70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,54 (d, J=12,30 Hz, 8H), 1,95 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 1H), 2,22 (br. s., 3H), 2,30 (br. s., 1H), 3,52 (br. s., 4H), 3,77 (br. s., 1H), 3,97-4,17 (m, 1H), 4,19-4,56 (m, 1H), 4,73 (br. s., 1H), 5,52-5,70 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,59-6,89 (m, 1H), 6,97 (br. s., 1H), 7,04 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 8,07 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,52 (br. s., 1H), 9,95-10,13 (m, 1H)	533,3
71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Độ chuyển dịch 1,20 (br. s., 1H), 1,58 (br. s., 1H), 1,74 (d, J=5,47 Hz, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 5H), 2,30 (br. s., 1H), 3,57 (br. s., 3H), 3,79	517,3

	(br. s., 1H), 3,97-4,14 (m, 2H), 4,15-4,57 (m, 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,60-6,92 (m, 1H), 7,07 (br. s., 1H), 7,13 (br. s., 1H), 7,36 (br. s., 1H), 8,07 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 9,89-10,06 (m, 1H)	
72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,95 (br. s., 1H), 2,13-2,26 (m, 4H), 2,29 (br. s., 1H), 3,09 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 6H), 3,79 (br. s., 1H), 3,96-4,28 (m, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 4,70 (br. s., 1H), 5,50-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,61-6,89 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,38 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 9,88-10,06 (m, 1H)	507,3
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,53-1,68 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,66-4,27 (m, 7H), 4,34 (s, 3H), 4,65-4,82 (m, 1H), 5,68 (br. s., 2H), 5,97-6,14 (m, 1H), 6,57-6,90 (m, 1H), 6,98-7,17 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,40-8,62 (m, 1H), 9,88-10,10 (m, 1H)	519,3
74	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Độ chuyển dịch 1,58 (br. s., 1H), 1,95 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 4H), 2,29 (br. s., 1H), 2,90 (d, J=4,10 Hz, 6H), 3,07 (br. s., 1H), 3,78 (br. s., 1H), 3,97-4,15 (m, 1H), 4,16-4,56 (m, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 5,50-5,73 (m, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 7,21-7,40 (m, 3H), 8,05 (br. s., 1H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,57 (br. s., 1H), 9,81-9,98 (m, 1H)	492,3
75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) Độ chuyển dịch 1,56 (br. s., 1H), 1,82 (br. s., 4H), 1,93 (br. s., 1H), 2,17 (br. s., 4H), 2,29 (br. s., 1H), 3,78 (br. s., 1H), 3,92-4,14 (m, 1H), 4,49 (br. s., 1H), 4,72 (br. s., 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 6,60-6,88 (m, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,34 (br. s., 1H), 7,40 (br. s., 1H), 8,00-8,12 (m, 2H), 8,21-8,32 (m, 1H), 8,57 (br. s., 1H), 9,82-9,98 (m, 1H)	518,3
76	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,21 (s, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,88-6,72 (m, 1H), 6,19-6,07 (m, 1H), 5,75-5,63 (m, 1H), 5,27-4,97 (m, 2H), 4,66-4,30 (m, 2H), 3,79-3,25 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,54 (m, 1H).	529,4
77	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,33-10,21 (m, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,20-6,06 (m, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 5,36-5,17 (m, 1H), 5,10-4,92 (m, H), 4,65-4,25 (m, 2H), 3,84-3,24 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,77-2,58 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	523,5
78	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,19-10,16 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, H), 8,20 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,73-6,56 (m, 1H), 6,23-6,11 (m, 1H), 5,76-5,64 (m, 1H), 5,47-5,36 (m, 1H), 4,42-3,93 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,87-2,67 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 3H).	511,5
79	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,30-1,36 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,61-2,89 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,94-4,41 (m, 3H), 5,30-5,46 (m, 1H), 5,63-5,74 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 1H), 6,57-6,71 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,11-	505,2

	7,16 (m, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 10,25-10,29 (m, 1H).	
Hợp chất của ví dụ so sánh 1	¹ H NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,50 - 1,69 (m, 1 H) 1,86 -1,99 (m, 1 H) 2,09 -2,26 (m, 1 H) 2,27-2,42 (m, 1 H) 2,84-2,97 (m, 0,5 H) 3,18 (t, J=12,20 Hz, 0,5 H) 3,69 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,11 (d, J=13,17 Hz, 0,5 H) 4,22 - 4,39 (m, 1 H) 4,53-4,68 (m, 1 H), 4,72 - 4,76 (m, 0,5 H) 5,61 - 5,75(m, 1 H), 6,07- 6,19 (m, 1 H), 6,72 - 6,92 (m, 1 H), 7,20 (td, J=9,39, 2,68 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J=8,78, 4,39 Hz, 1 H), 8,03 - 8,37 (m, 3 H), 12,29 (br. s., 1 H)	451,2

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định tác dụng ức chế hoạt tính phosphoryl hóa của HER2 (*in vitro*)

Để thiết lập các điều kiện của phương pháp xác định hoạt tính ức chế *in vitro* của hợp chất đối với hoạt tính phosphoryl hóa của HER2, ProfilerPro Peptide 22 từ PerkinElmer Inc. được sử dụng làm chất nền trên cơ sở báo cáo (PLoS One, 6 (7), e21487, 2011) về phản ứng kinaza HER2 sử dụng một peptit có cùng trình tự (5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH₂) với trình tự của ProfilerPro Peptide 22 làm chất nền. Protein HER2 người tái tổ hợp được tinh chế được sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Carna Biosciences, Inc. Tương tự, staurosporine (Eur. J. Biochem., 234, p. 317-322, 1995; và Nat. Biotechnol., 26 (1), p. 127-132, 2008), là chất ức chế đa kinaza có hoạt tính ức chế HER2, được mua từ Enzo Life Sciences, Inc. (item No.: ALX-380-014) và được sử dụng làm đối chứng dương tính trong thử nghiệm này.

Đối với việc xác định hoạt tính ức chế của mỗi hợp chất, đầu tiên hợp chất của sáng chế hoặc staurosporine được pha loãng hàng loạt bằng dimethyl sulfoxit (DMSO). Kế tiếp, cho protein HER2, peptit nền (nồng độ cuối: 0,5 uM), mangan clorua (nồng độ cuối: 10 mM), ATP (nồng độ cuối: 6 uM), và dung dịch hợp chất của sáng chế trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 5%) vào dung dịch đệm dùng cho phản ứng kinaza (15 mM Tris (pH 7,5), 2 mM dithiothreitol, và 0,01% Tween 20), và ủ hỗn hợp ở 25°C trong 40 phút để tiến hành phản ứng kinaza. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung EDTA (nồng độ cuối: 30 mM) vào. Cuối cùng, peptit nền không được phosphoryl hóa (S) và peptit được phosphoryl (P) được tách ra và nhận biết bằng kỹ thuật điện di mao quản sử dụng LabChip(R) EZ Reader II (PerkinElmer Inc.). Mức phản ứng phosphoryl

hóa được xác định từ chiều cao đỉnh tương ứng của S và P. Nồng độ hợp chất mà có thể làm giảm phản ứng phosphoryl hóa đi 50% được định nghĩa là trị số IC50 (nM).

Các kết quả được nêu trong Bảng dưới đây.

Bảng 11

Ví dụ số	*	Ví dụ số	*	Ví dụ số	*	Ví dụ số	*
1	10	24	38	47	52	70	10
2	8,3	25	21	48	8,5	71	11
3	7,1	26	7,0	49	20	72	11
4	12	27	3,9	50	2,9	73	74
5	11	28	46	51	17	74	17
6	4,0	29	6,5	52	13	75	16
7	7,1	30	8,7	53	14	76	5,0
8	9,2	31	13	54	31	77	13
9	10	32	9,3	55	49	78	14
10	13	33	6,0	56	22	79	17
11	7,5	34	11	57	31	Staurosporin	63
12	7,5	35	16	58	11		
13	13	36	5,4	59	45		
14	4,6	37	11	60	20		
15	8,6	38	10	61	13		
16	10	39	22	62	59		
17	5,9	40	23	63	38		
18	4,4	41	18	64	49		
19	10	42	18	65	20		
20	13	43	14	66	19		
21	26	44	46	67	72		
22	48	45	28	68	7,7		
23	20	46	44	69	9,2		

(*) Trị số IC50 (nM) về hoạt tính ức chế HER2

Các kết quả của thử nghiệm này cho thấy rằng hợp chất của sáng chế có hoạt tính ức chế HER2 *in vitro*.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm (*in vitro*) xác định hoạt tính kìm tế bào đối với dòng tế bào biểu hiện HER2 (NCI-N87) và dòng tế bào biểu hiện EGFR (A431) và so sánh mức chọn lọc của chúng

Các tế bào ung thư dạ dày người biểu hiện quá mức HER2 dòng NCI-N87 được tạo huyền phù trong môi trường RPMI1640 (được sản xuất bởi Life Technologies Corp.) chứa 10% huyết thanh bào thai bò. Đồng thời, các tế bào ung thư biểu mô người được kích hoạt mức cao biểu hiện quá mức EGFR dòng A431 được tạo huyền phù trong DMEM, môi trường có mức glucoza cao (được sản xuất bởi Life Technologies Corp.) chứa 10% huyết thanh bào thai bò. Sau đó, mỗi huyền phù tế bào được đưa vào mỗi lỗ của vi đĩa đáy phẳng 384 lỗ và nuôi cấy ở 37°C trong 1 ngày trong thiết bị ủ chứa 5% cacbon dioxit. Hợp chất của sáng chế hoặc hợp chất của ví dụ so sánh 1 được hòa tan trong DMSO, và hợp chất thử nghiệm được pha loãng đến nồng độ bằng 500 nồng độ cuối bằng DMSO. Dung dịch hợp chất thử nghiệm trong DMSO được pha loãng bằng môi trường được sử dụng trong huyền phù của mỗi dòng tế bào, và dung dịch này được bổ sung đến nồng độ cuối của DMSO là 0,2% vào mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy tế bào, sau đó nuôi cấy tiếp ở 37°C trong 3 ngày trong thiết bị ủ chứa 5% cacbon dioxit. Số lượng tế bào sau 3 ngày nuôi cấy với sự có mặt của hợp chất được đếm bằng CellTiter-Glo (được sản xuất bởi Promega Corp.) theo quy trình được đề nghị bởi Promega Corp. Mức ức chế sự phát triển được tính toán bằng biểu thức dưới đây để xác định nồng độ mà tại nồng độ này hợp chất thử nghiệm ức chế 50% sự phát triển tế bào (IC₅₀ (nM)).

Các kết quả được nêu trong Bảng dưới đây.

$$\text{Mức ức chế sự phát triển (\%)} = (C - T) / (C) \times 100$$

T: Cường độ phát quang của lỗ có bổ sung hợp chất thử nghiệm

C: Cường độ phát quang của lỗ không bổ sung hợp chất thử nghiệm

Bảng 12

Ví dụ số	*	**	Ví dụ số	*	**
1	19	2319	32	7	1921
2	45	2666	33	3	263
3	27	3373	34	32	2206
4	12	2607	36	8	2607
5	6	1233	38	8	1040
6	7	1289	39	12	1799
7	12	2805	48	4	314
8	8	956	50	4	277
9	13	2446	53	11	1669
10	6	1414	56	31	2513
11	4	961	57	44	3389
12	3	340	58	8	681
13	5	1211	60	50	5255
14	4	486	61	10	1099
15	20	2270	66	50	6040
16	27	3456	71	26	2115
17	5	910	72	5	1172
18	12	1058	74	18	8075
19	12	1261	76	8	2074
26	5	984	77	19	2455
27	5	1508	78	41	5450
29	46	2223	79	21	6942
30	23	2349	***	2380	

(*) Trị số IC50 (nM) về hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào NCI-N87

(**) Trị số IC50 (nM) về hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào A431

(***) Hợp chất của ví dụ so sánh 1

Các kết quả thử nghiệm cho thấy rằng về mức ức chế *in vitro* sự phát triển tế bào, hoạt tính kìm tế bào của hợp chất của sáng chế đối với dòng tế bào biểu hiện quá mức HER2 NCI-N87 cao 47 hoặc nhiều hơn lần so với hoạt tính của hợp chất của ví dụ so sánh 1; theo đó, hợp chất của sáng chế không chỉ ức chế kinaza HER2 mà còn có hoạt tính kìm tế bào tuyệt vời đối với các tế bào này.

Ngoài ra, các kết quả cũng cho thấy rằng hợp chất của sáng chế cũng có mức chọn lọc ức chế kinaza HER2 tuyệt vời so với kinaza EGFR.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm xác định (*in vitro*) hoạt tính kìm tế bào đối với dòng tế bào biểu hiện HER2 (SK-BR-3)

Các tế bào ung thư vú người biểu hiện quá mức HER2 dòng SK-BR-3 được tạo huyền phù trong môi trường McCoy's 5a (được sản xuất bởi Life Technologies Corp.) chứa 10% huyết thanh bào thai bò. Huyền phù tế bào này được đưa vào mỗi lỗ của vi đĩa đáy phẳng 384 lỗ và nuôi cấy ở 37°C trong 1 ngày trong thiết bị ủ chứa 5% cacbon dioxid. Hợp chất của sáng chế được hòa tan trong DMSO, và hợp chất thử nghiệm được pha loãng đến nồng độ cao gấp 500 lần nồng độ cuối bằng DMSO. Dung dịch hợp chất thử nghiệm trong DMSO được pha loãng bằng môi trường được sử dụng trong huyền phù của mỗi dòng tế bào, và dung dịch này được bổ sung đến nồng độ cuối của DMSO là 0,2% vào mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy tế bào, sau đó nuôi cấy tiếp ở 37°C trong 3 trong thiết bị ủ chứa 5% cacbon dioxid. Số lượng tế bào sau 3 ngày nuôi cấy với sự có mặt của hợp chất được đếm bằng CellTiter-Glo (được sản xuất bởi Promega Corp.) theo quy trình được đề nghị bởi Promega Corp. Mức ức chế sự phát triển được tính toán bằng biểu thức dưới đây để xác định nồng độ mà tại nồng độ này hợp chất thử nghiệm ức chế 50% sự phát triển tế bào (IC₅₀ (nM)).

Bảng 13

Ví dụ số	*	Ví dụ số	*
1	20	30	39
2	30	32	14
3	9	33	9
4	16	36	12
5	11	38	12
6	14	39	24
7	31	53	18
10	21	58	11
11	12	60	39
13	9	61	15
14	10	66	29
15	30	71	19
16	40	72	16
17	13	76	8
19	24	77	12
26	8	78	38
27	9	79	13
29	44	**	1133

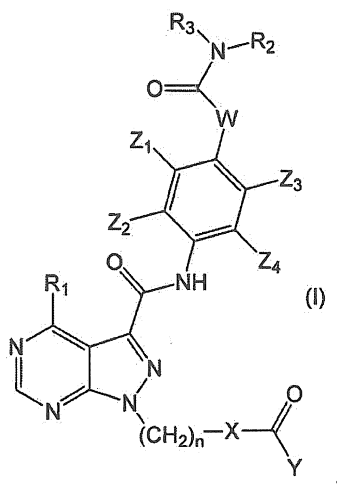
(*) Trị số IC50 (nM) về hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào SK-BR-3

(**) Hợp chất của ví dụ so sánh 1

Các kết quả của thử nghiệm này cho thấy rằng hợp chất của sáng chế cũng có hoạt tính kìm tế bào tuyệt vời đối với dòng tế bào ung thư vú người biểu hiện quá mức HER2.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 cạnh, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 cạnh;

W là $-CH_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-NH-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

R_1 là nhóm amino tùy ý được thế;

R_2 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14 tùy ý được thế, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử

nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế; và

R_4 , R_5 , và R_6 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm amino;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 14 cạnh, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 cạnh;

n bằng 0; và

R_1 là nhóm amino.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý có phần tử thay thế là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm amino tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng một vòng không no có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử oxy, hoặc Z_1 và Z_2 , hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng

với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 5 đến 7 cạnh;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

R_2 và R_3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm hydrocacbon thơm C6-C14, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl; và

R_4 , R_5 , và R_6 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm di(C1-C6 alkyl)amino.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

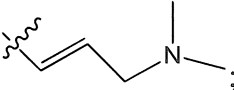
X là nhóm pyrrolidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm piperidinyl tùy ý có nguyên tử halogen làm phần tử thay thế;

Y là $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$; và

R_4 , R_5 , và R_6 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro hoặc nhóm dimethylaminometyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

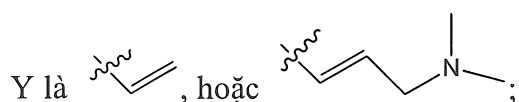
X là nhóm pyrrolidinyl, nhóm methylpyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm flopiperidinyl;

Y là , hoặc ; và

R_2 và R_3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nhóm metoxy, nhóm methyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm azetidinyl tùy ý có phần tử thay thế là nhóm hydroxyl, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối của nó, trong đó trong công thức (I),

X là nhóm pyrrolidinyl, nhóm methylpyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm flopiperidinyl;



Z_1 , Z_2 , Z_3 , và Z_4 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm xyano, nhóm vinyl, nhóm metoxy, nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm dimethylamino, nhóm xyclopropyl, hoặc nhóm furyl, hoặc Z_1 và Z_2 hoặc Z_3 và Z_4 tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon tương ứng mà chúng gắn vào, tạo thành vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng dioxolan;

W là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử oxy, hoặc $-\text{NH}-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino; và

R_2 và R_3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là nhóm metoxy, nhóm methyl, hoặc nhóm phenyl, hoặc R_2 và R_3 tùy ý cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm hydroxyazetidinyl, nhóm pyrrolidinyl, hoặc nhóm piperidinyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất từ (1) đến (20) dưới đây:

(1) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

- (2) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (3) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (4) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (5) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)naphthalen-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (6) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (7) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (8) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (9) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (10) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-flo-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (11) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(3-clo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (12) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-flo-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,
- (13) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(14) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-3-fluoro-2-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(15) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-(difluoromethoxy)-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(16) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-(fluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(17) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-bromo-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(18) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2-chloro-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-5-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(19) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-chloro-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-2-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid, và

(20) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(2,5-dichloro-4-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid.

8. Chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 (HER2) chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của nó làm hoạt chất.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của nó.

10. Chất chống khối u chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối của nó làm hoạt chất.