



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

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

(11)



1-0032606

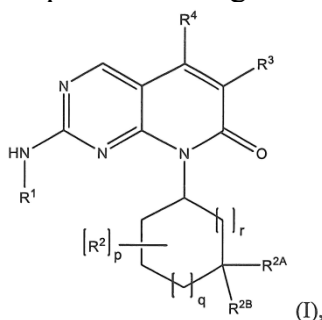
(51)⁸ C07D 471/04; A61P 35/00

(13) B

- (21) 1-2019-01222 (22) 31/07/2017
(86) PCT/IB2017/054655 31/07/2017 (87) WO2018/033815 22/02/2018
(30) 62/371,602 15/08/2016 US; 62/533,347 17/07/2017 US
(45) 25/07/2022 412 (43) 27/05/2019 374A
(73) Pfizer Inc. (US)
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America
(72) BEHENNA, Douglas Carl (US); CHEN, Ping (US); FREEMAN-COOK, Kevin
Daniel (US); HOFFMAN, Robert Louis (US); JALAIE, Mehran (US); NAGATA,
Asako (JP); NAIR, Sajiv Krishnan (US); NINKOVIC, Sacha (CA); ORNELAS,
Martha Alicia (US); PALMER, Cynthia Louise (US); RUI, Eugene Yuanjin (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIDOPYRIMIDINON ỨC CHẾ KINAZA PHỤ THUỘC XYCLIN
(CDK) 2/4/6 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I)



và các muối dược dụng của chúng, trong đó R¹, R², R^{2A}, R^{2B}, R³, R⁴, R^{5A}, R^{5B}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, p, q và r được định nghĩa ở đây, và đến các dược phẩm chứa các hợp chất và các muối này. Các hợp chất, muối và dược phẩm này là hữu ích để điều trị sự phát triển tế bào không bình thường, bao gồm bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức từ (I) đến (VII), và các muối được dụng của chúng, và đến các dược phẩm chứa các muối và hợp chất này. Các hợp chất, muối và dược phẩm của sáng chế hữu dụng để cải thiện hoặc điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào bất bình thường, như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kinaza phụ thuộc xyclin (CDK - Cyclin-dependent kinase) là các enzym tế bào quan trọng, chúng thực hiện các chức năng thiết yếu trong quá trình điều tiết tăng sinh và phân chia tế bào có nhân thực. Các đơn vị xúc tác của kinaza phụ thuộc xyclin được hoạt hóa bởi các cấu trúc dưới phân tử có chức năng điều tiết được biết đến như là các xyclin. Ít nhất mười sáu xyclin của động vật có vú đã được nhận biết (Johnson DG, Walker CL. Cyclins and Cell Cycle Checkpoints. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999) 39:295-312). Xyclin B/CDK1, xyclin A/CDK2, xyclin E/CDK2, xyclin D/CDK4, xyclin D/CDK6, và các heterodyn tương tự khác là các chất điều tiết quan trọng trong chu trình tế bào. Các chức năng khác của heterodyn xyclin/CDK gồm chức năng điều tiết quá trình phiên mã, quá trình sửa chữa ADN, quá trình biệt hóa và quá trình chết tế bào theo chương trình (Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (1997) 13:261-291).

Đã thấy rằng các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin là hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư. Đã thấy rằng hoạt tính tăng cao hoặc sự hoạt hóa tạm thời bất bình thường của các kinaza phụ thuộc xyclin dẫn đến làm phát triển các khối u ở người, và sự phát triển khối u ở người thường đi kèm với những thay đổi ở bản thân các protein CDK hoặc các chất điều tiết của chúng (Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators: biological and clinical implications for human neoplasia. *Am. J. Pathol.* (1995) 147:545-560; Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* (1995) 1:309-320; Hall M, Peters G. Genetic alterations of cyclins, cyclin-dependent kinases, and Cdk inhibitors in human cancer. *Adv. Cancer*

Res. (1996) 68:67-108). Sự sao chép quá mức các cấu trúc dưới phân tử có chức năng điều tiết của các CDK và cyclin, và đột biến, mất đoạn gen, hoặc bất hoạt phiên mã của các chất ức chế CDK nội sinh cũng đã được báo cáo (Smalley et al. Identification of a novel subgroup of melanomas with KIT/cyclin-dependent kinase-4 overexpression. *Cancer Res* (2008) 68: 5743-52).

Các thử nghiệm lâm sàng cho các chất ức chế CDK4/6 palbociclib, ribociclib và abemaciclib đang được thực hiện đối với bệnh ung thư vú và các bệnh ung thư khác, ở dạng các tác nhân độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân chữa bệnh khác. Palbociclib và ribociclib đã được phê chuẩn cho điều trị bệnh ung thư vú di căn hoặc mới di căn dương tính thụ thể hormone (HR - hormone receptor), âm tính thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì người 2 (HER2 - human epidermal growth factor receptor 2) kết hợp với các chất ức chế aromatase, cho phụ nữ sau mãn kinh, và đối với palbociclib, thì kết hợp với fulvestrant ở giai đoạn sau liệu pháp nội tiết, (O’Leary et al. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nature Reviews* (2016) 13:417-430). Trong khi thấy rằng các chất ức chế CDK4/6 có hiệu quả lâm sàng đáng kể đối với bệnh ung thư vú di căn dương tính ER, đối với những kinase khác, hiệu quả của chúng có thể bị hạn chế theo thời gian do sự phát triển tính kháng tập nhiễm hoặc kháng từ đầu.

Sự biểu hiện quá mức của CDK2 đi kèm với sự điều tiết bất bình thường chu trình tế bào. Phức chất cyclin E/CDK2 đóng vai trò quan trọng trong điều tiết quá trình nhân đôi trung thể, sinh tổng hợp histon và đồng hoán G1/S. Quá trình phosphoryl hóa tiền triển Rb bởi cyclin D/Cdk4/6 và cyclin E/Cdk2 giải phóng yếu tố phiên mã G1, E2F, và thúc đẩy sớm vào giai đoạn S. Sự hoạt hóa cyclin A/CDK2 ở đầu giai đoạn S làm thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa các chất nội sinh, các chất mà cho phép sao chép ADN và không hoạt hóa E2F, để hoàn thành giai đoạn S. (Asghar et al. *The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy*, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14(2): 130-146).

Cyclin E, cyclin điều tiết đối với CDK2, thường biểu hiện quá mức ở bệnh ung thư. Sự biểu hiện quá mức hoặc sao chép cyclin E đi kèm, trong thời gian dài, với những hiệu quả điều trị kém trong bệnh ung thư vú. (Keyomarsi et al., Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med.* (2002) 347:1566-75). Sự biểu hiện quá mức

xyclin E2 (CCNE2) đi kèm với tính kháng về mặt nội tiết ở những tế bào ung thư vú và đã được thông báo là việc ức chế CDK2 giúp phục hồi tính nhạy với các chất ức chế tamoxifen hoặc CDK4 ở các tế bào biểu hiện quá mức CCNE2 và kháng tamoxifen. (Caldon et al., Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells, *Mol Cancer Ther.* (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu et al., Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer, *Cancer Res.* (2016) 76: 2301-2313). Cũng đã được thông báo là việc sao chép xyclin E góp phần gây kháng trastuzumab ở bệnh ung thư vú HER2+. (Scaltriti et al. Cyclin E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients, *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108: 3761-6). Cũng đã được thông báo rằng sự biểu hiện quá mức xyclin E đóng vai trò trong bệnh ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính (TNBC - triple negative breast cancer), cũng như ung thư vú viêm. (Elsawaf & Sinn, Triple Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations, *Breast Care* (2011) 6:273-278; Alexander et al., Cyclin E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14897-14911.)

Sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của xyclin E1 (CCNE1) cũng đi kèm với hiệu quả điều trị kém ở các bệnh ung thư buồng trứng, dạ dày, màng trong tử cung và các bệnh ung thư khác. (Nakayama et al., Gene amplification *CCNE1* is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, *Cancer* (2010) 116: 2621-34; Etemadmoghadam et al., Resistance to CDK2 Inhibitors Is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer, *Clin Cancer Res* (2013) 19: 5960–71; Au-Yeung et al., Selective Targeting of Cyclin E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cyclin-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition, *Clin. Cancer Res.* (2017) 23:1862-1874; Ayhan et al., CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis, *Modern Pathology* (2017) 30: 297–303; Ooi et al., Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization, *Hum Pathol.* (2017) 61: 58-67; Noske et al.,

Detection of *CCNE1/URI* (19q12) amplification by *in situ* hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805).

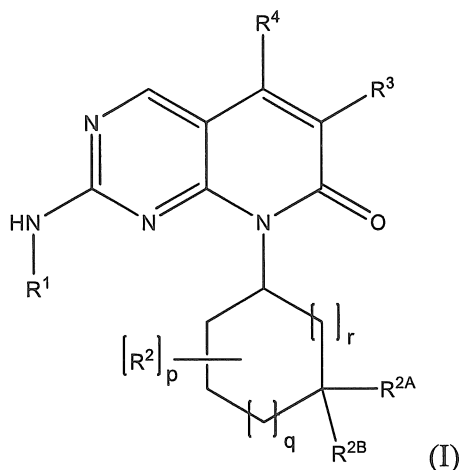
Chất ức chế phân tử nhỏ, dinaciclib (MK-7965) ức chế CDK1, CDK2, CDK5 và CDK9 và hiện đang trong giai đoạn phát triển lâm sàng về các bệnh ung thư vú và máu. Seliciclib (roscovitine hoặc CYC202), ức chế CDK2, CDK7 và CDK9, hiện đang được đánh giá về điều trị các khối u rắn mới di căn kết hợp với hóa trị liệu. Mặc dù đã có nhiều nỗ lực, chưa có tác nhân hướng đích CDK2 được phê duyệt nào. Cicen et al. Highlights of the Latest Advances in Research on CDK Inhibitors. *Cancers*, (2014) 6:2224-2242. Vẫn có nhu cầu tìm kiếm các chất ức chế CDK có profin hoạt tính mới, đặc biệt là tính hướng đích CDK2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức từ (I) đến (VII), và các muối được dụng của chúng. Các hợp chất này có khả năng ức chế hoạt tính của các CDK, gồm cả CDK2, CDK4 và/hoặc CDK6, theo đó tạo ra các chức năng sinh học. Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm và các thuốc, chứa các hợp chất hoặc các muối của sáng chế, độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân làm thuyên giảm hoặc các tác nhân chống ung thư khác.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều chế các hợp chất, và các muối được dụng và các dược phẩm của sáng chế.

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



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl được thế bằng R^{5B} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng và C_3 - C_8 xycloalkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^2 độc lập là F, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, F, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này trong R^2 , R^{2A} và R^{2B} tùy ý độc lập được thế bằng OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

R^3 là H, F, Cl, NH_2 , C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, CN, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 floalkoxy, $CONH_2$ và $COOH$;

R^4 là H, C_1 - C_2 alkyl hoặc C_1 - C_2 floalkyl;

R^{5A} là SO_2R^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NHSO_2R^7$ hoặc $NHSO_2NR^8R^9$;

R^{5B} là $NHSO_2R^7$ hoặc $NHSO_2NR^8R^9$;

mỗi R^6 độc lập là F, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, -L-(C_3 - C_8 xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng);

R^8 và R^9 độc lập là H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, -L-(C_3 - C_8 xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng); hoặc

R^8 và R^9 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng;

trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này trong R^7 , R^8 và R^9 tùy ý được thế bằng OH, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 floalkoxy hoặc SO_2Me , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng và heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng này trong R^7 , R^8 và R^9 tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

L là một liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen, trong đó C_1 - C_4 alkylen này tùy ý được thế bằng OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

q là 0, 1, 2 hoặc 3; và

r là 0, 1 hoặc 2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hai hoặc nhiều tá dược và/hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp và sử dụng trị liệu bao gồm việc cung cấp hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự phát triển tế bào không bình thường, đặc biệt là bệnh ung thư, cho đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng lượng có tác dụng chữa bệnh hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của

nó. Các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng các tác nhân riêng rẽ, hoặc có thể được cung cấp kết hợp với các tác nhân chống ung thư khác, đặc biệt là các tác nhân chăm sóc tiêu chuẩn thích hợp cho bệnh ung thư cụ thể.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự phát triển tế bào không bình thường, đặc biệt là bệnh ung thư, cho đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một lượng tác nhân chống ung thư khác, những lượng này cùng nhau tạo ra hiệu quả điều trị sự phát triển tế bào không bình thường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng làm thuốc, đặc biệt là thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị sự phát triển tế bào không bình thường, đặc biệt là bệnh ung thư, cho đối tượng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để điều trị sự phát triển tế bào không bình thường, đặc biệt là bệnh ung thư, cho đối tượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong điều trị sự phát triển tế bào không bình thường cho đối tượng cần điều trị, dược phẩm này chứa hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang được dụng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị sự phát triển tế bào không bình thường cho đối tượng.

Theo các phương án thường gặp và hợp chất nêu trên, sự phát triển tế bào không bình thường là bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả các sử dụng và phương pháp nêu ở đây tạo ra một hoặc nhiều tác dụng dưới đây: (1) ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư; (2) ức chế sự xâm lấn của tế bào ung thư; (3) gây ra sự chết tế bào ung thư theo chương trình; (4) ức chế sự di căn tế bào ung thư; hoặc (5) ức chế sự tạo mạch.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn do CDK2 làm trung gian cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng có tác dụng điều trị rối loạn này, đặc biệt là bệnh ung thư. Theo một số phương án, rối loạn là bệnh ung thư có đặc trưng là biểu hiện quá mức hoặc sao chép CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn do CDK2, CDK4 và/hoặc CDK6 làm trung gian cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng có tác dụng điều trị rối loạn này, đặc biệt là bệnh ung thư. Theo một số phương án, rối loạn là bệnh ung thư có đặc trưng là biểu hiện quá mức hoặc sao chép CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Các phương pháp và sử dụng được mô tả ở đây còn bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng tác nhân làm thuyên giảm hoặc tác nhân chống ung thư khác, những lượng này cùng nhau tạo ra tác dụng điều trị sự phát triển tế bào không bình thường. Mỗi trong số các phương án về các hợp chất của sáng chế được mô tả dưới đây có thể kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác về các hợp chất của sáng chế được mô tả ở đây mà nhất quán với (các) phương án mà nó kết hợp với.

Ngoài ra, mỗi trong số các phương án dưới đây mô tả sáng chế thì cũng bao hàm trong phạm vi của nó các muối được dụng của các hợp chất của sáng chế. Do đó, cụm từ “hoặc muối được dụng của nó” được dùng để chỉ tất cả các hợp chất được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện tần suất sao chép cyclin E1/2 (CCNE1/2) theo loại khối u (<http://oasis.pfizer.com/>).

Hình 2 thể hiện dữ liệu IC₅₀ in vitro của hợp chất của ví dụ 10 và palbociclib trong (A) thử nghiệm ELISA Ovar3 (canxinom buồng trứng được sao chép CCNE) Rb; (B) thử nghiệm ELISA HCC1806 (canxinom vú được sao chép CCNE) Rb; (C) thử nghiệm tăng sinh tế bào Ovar3; và (D) thử nghiệm tăng sinh tế bào HCC1806.

Hình 3 thể hiện sự ức chế sự phát triển khối u của hợp chất của ví dụ 2 ở mẫu ghép khác loại khối u chuột Ovar3 ở 10mpk qua đường miệng một lần một ngày, 50mpk qua đường miệng một lần một ngày và 50mpk qua đường miệng hai lần một ngày.

Hình 4 thể hiện sự ức chế sự phát triển khối u của hợp chất của ví dụ 10 trong mẫu ghép khác loại khối u chuột HCC1806 ở 30mpk qua đường miệng hai lần một ngày, 50mpk qua đường miệng hai lần một ngày và 75mpk qua đường miệng hai lần một ngày.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ hơn nhờ tham chiếu đến phần mô tả chi tiết dưới đây về các phương án được ưu tiên của sáng chế và các ví dụ được nêu ở đây. Cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Cũng cần hiểu rằng trừ khi được định nghĩa cụ thể ở đây, thuật ngữ được sử dụng ở đây có nghĩa thông thường của nó như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan.

Như được sử dụng ở đây, dạng số ít cũng bao hàm nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra khác. Ví dụ, "một" phần tử thay thế gồm một hoặc nhiều phần tử thay thế.

Sáng chế được mô tả thích hợp ở đây có thể được thực hiện mà không có mặt (các) dấu hiệu bất kỳ không được bộc lộ cụ thể ở đây. Do đó, ví dụ, trong mỗi trường hợp ở đây, thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ "bao gồm", "về cơ bản gồm có", và "gồm có" có thể được thay thế bằng một trong hai thuật ngữ còn lại.

"Alkyl" được dùng để chỉ gốc hydrocacbon no, hóa trị một, béo gồm các nhóm mạch thẳng và mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra. Các phần tử thay thế alkyl thường chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₁-C₂₀ alkyl"), ưu tiên là từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₁-C₁₂ alkyl"), ưu tiên hơn là từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₁-C₈ alkyl"), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C₁-C₆ alkyl"), hoặc từ 1 đến 4

nguyên tử cacbon (“C₁-C₄ alkyl”). Các ví dụ về nhóm alkyl gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl và các nhóm tương tự. Các nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Đặc biệt, trừ khi được chỉ ra khác, các nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, cho đến tổng số nguyên tử hydro có mặt trong gốc alkyl. Do đó, C₁-C₄ alkyl gồm các nhóm alkyl được halogen hóa, và đặc biệt là các nhóm alkyl được flo hóa, có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ, triflometyl hoặc difloetyl (tức là CF₃ và -CH₂CHF₂).

Các nhóm alkyl được mô tả ở đây là tùy ý được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế, được chọn độc lập trừ khi được chỉ ra khác. Tổng số phần tử thay thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trong gốc alkyl, miễn là việc thế như vậy có ý nghĩa về mặt hóa học. Các nhóm alkyl được thế tùy ý thường chứa từ 1 đến 6 phần tử thay thế tùy ý, đôi khi từ 1 đến 5 phần tử thay thế tùy ý, ưu tiên là từ 1 đến 4 phần tử thay thế tùy ý, hoặc ưu tiên hơn là từ 1 đến 3 phần tử thay thế tùy ý.

Các phần tử thay thế tùy ý thích hợp cho alkyl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, halo, =O (oxo), =S (thiono), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x và -OC(O)NR^xR^y; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl, hoặc heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, mỗi gốc tùy ý chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S(O)_q trong đó q là 0-2; mỗi R^x và R^y tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' và -OC(O)NR'₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl,

C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl, hoặc C₅-C₁₂ heteroaryl; và trong đó mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng này tùy ý được thế như được chỉ ra thêm ở đây.

Các phần tử thay thế thông thường trên alkyl gồm halo, -OH, C₁-C₄ alkoxy, -O-C₆-C₁₂ aryl, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng và gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc vòng heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, mỗi gốc tùy ý chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S(O)_q trong đó q là 0-2; trong đó mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng và gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl) và -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Theo một số phương án, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế, và ưu tiên là từ 1 đến 3 phần tử thay thế, độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, -OH, C₁-C₄ alkoxy, -O-C₆-C₁₂ aryl, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng và gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc vòng heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, mỗi gốc tùy ý chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S(O)_x trong đó x là 0-2; và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng và gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl) và -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Theo các phương án khác, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế, và ưu tiên là từ 1 đến 3 phần tử thay thế, độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, -OH, C₁-C₄ alkoxy, -CN, -NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc vòng heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, mỗi gốc tùy ý chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S(O)_x trong đó x là 0-2; và trong đó mỗi xycloalkyl, gốc dị vòng, aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl) và -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Trong một số trường hợp, các nhóm alkyl được thế được nêu trên cụ thể bằng cách tham chiếu đến phần tử thay thế. Ví dụ, “haloalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra mà được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế halo, và thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon, hoặc ưu tiên là 1-4 nguyên tử cacbon hoặc 1-2 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halo (tức là “C₁-C₆ haloalkyl”, C₁-C₄ haloalkyl” hoặc C₁-C₂ haloalkyl”). Cụ thể hơn, các nhóm alkyl được flo hóa có thể được nêu cụ thể như là các nhóm floalkyl, ví dụ, các nhóm C₁-C₆, C₁-C₄ hoặc C₁-C₂ floalkyl, chúng thường được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử flo. Do đó, C₁-C₄ floalkyl gồm triflometyl (-CF₃), diflometyl (-CF₂H), flometyl (-CFH₂), difloetyl (-CH₂CF₂H), và các nhóm tương tự.

Tương tự, “hydroxyalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra mà được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế hydroxy, và thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 1-4 nguyên tử cacbon, và 1, 2 hoặc 3 hydroxy (tức là “C₁-C₆ hydroxyalkyl”). Do đó, C₁-C₆ hydroxyalkyl gồm hydroxymetyl (-CH₂OH) và 2-hydroxyetyl (-CH₂CH₂OH).

“Alkoxyalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra mà được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần

từ thay thế C₁-C₄ alkyoxy. Các nhóm như vậy đôi khi được mô tả ở đây như là C₁-C₄ alkyoxy-C₁-C₆ alkyl.

"Aminoalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino không được thế hoặc được thế, những nhóm như vậy được định nghĩa thêm ở đây. Các nhóm aminoalkyl thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon ở phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần từ thay thế amino. Do đó, C₁-C₆ aminoalkyl gồm, ví dụ, aminometyl (-CH₂NH₂), *N,N*-dimetylaminoetyl (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-xyclopropylamino)propyl (-CH₂CH₂CH₂NH-°Pr) và *N*-pyrolidinyletyl (-CH₂CH₂-N-pyrolidinyl).

"Alkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, gồm có ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thông thường, các nhóm alkenyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₂-C₂₀ alkenyl"), ưu tiên là từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₂-C₁₂ alkenyl"), ưu tiên hơn là từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₂-C₈ alkenyl"), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C₂-C₆ alkenyl"), hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₂-C₄ alkenyl"). Các ví dụ đại diện gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-, 2-, hoặc 3-butenyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm alkenyl không được thế hoặc được thế bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với alkyl.

"Alkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, gồm có ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₂-C₂₀ alkynyl"), ưu tiên là từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₂-C₁₂ alkynyl"), ưu tiên hơn là từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₂-C₈ alkynyl"), hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C₂-C₆ alkynyl"), hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₂-C₄ alkynyl"). Các ví dụ đại diện gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm alkynyl không được thế hoặc được thế bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với alkyl.

"Alkylene", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ hydrocarbonyl hóa trị hai có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra mà có thể liên kết với hai nhóm khác. Đôi khi,

nó được dùng để chỉ nhóm $-(CH_2)_t-$ trong đó t là 1-8, và ưu tiên là t là 1-4. Khi được chỉ ra, alkylen cũng có thể được thể bằng các nhóm khác và có thể gồm một hoặc nhiều mức không no (tức là gốc alkenylen hoặc alkynlen) hoặc các vòng. Các hóa trị trống của alkylen không cần phải ở những đầu đối nhau của mạch. Do đó, các nhóm alkylen mạch nhánh như $-CH(Me)-$, $-CH_2CH(Me)-$ và $-C(Me)_2-$ cũng được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ 'alkylen', ở dạng các nhóm vòng như xyclopropan-1,1-diyl và các nhóm không no như etylen ($-CH=CH-$) hoặc propylen ($-CH_2-CH=CH-$). Khi nhóm alkylen được mô tả là tùy ý được thể, thì các phần tử thay thế gồm các phần tử thường có trên các nhóm alkyl như được mô tả ở đây.

"Heteroalkylen" được dùng để chỉ nhóm alkylen như được mô tả trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không kề nhau của mạch alkylen được thay thế bằng $-N(R)-$, $-O-$ hoặc $-S(O)_x-$, trong đó R là H hoặc phần tử thay thế thích hợp (ví dụ, R^6) và x là 0-2. Ví dụ, nhóm $-O-(CH_2)_{1-4}-$ là nhóm 'C₂-C₅'-heteroalkylen, trong đó một trong số nguyên tử cacbon của alkylen tương ứng được thay thế bằng O.

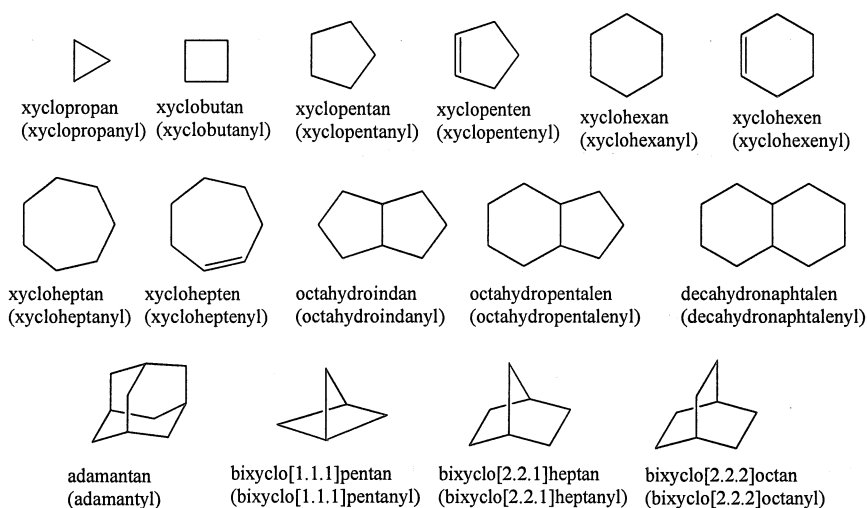
"Alkoxy" được dùng để chỉ nhóm $-O-alkyl$ hóa trị một, trong đó phần alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra. Các nhóm alkoxy thường chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₁-C₈ alkoxy"), hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C₁-C₆ alkoxy"), hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₁-C₄ alkoxy"). Ví dụ, C₁-C₄ alkoxy gồm metoxy, etoxy, isopropoxy, tert-butyloxy (tức là $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$), và các nhóm tương tự. Các nhóm alkoxy không được thể hoặc được thể ở phần alkyl bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây là thích hợp đối với alkyl. Đặc biệt, các nhóm alkoxy có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo, và đặc biệt là một hoặc nhiều nguyên tử flo, cho đến tổng số nguyên tử hydro có mặt trong phần alkyl. Các nhóm như vậy được đề cập đến như là các nhóm "haloalkoxy" (hoặc, khi được flo hóa, cụ thể hơn là "floalkoxy") có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra và được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế halo. Thông thường, các nhóm như vậy chứa 1-6 nguyên tử cacbon, ưu tiên là 1-4 nguyên tử cacbon, và đôi khi 1-2 nguyên tử cacbon, và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halo (tức là "C₁-C₆ haloalkoxy", "C₁-C₄ haloalkoxy" hoặc "C₁-C₂ haloalkoxy"). Cụ thể hơn, các nhóm alkyl được flo hóa có thể được đề cập cụ thể đến như là các nhóm floalkoxy, ví dụ, các nhóm C₁-C₆, C₁-C₄ hoặc C₁-C₂ floalkoxy, chúng

thường được thể bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử flo. Do đó, C₁-C₄ floalkoxy gồm triflometyloxy (-OCF₃), diflometyloxy (-OCF₂H), flometyloxy (-OCFH₂), difloetyloxy (-OCH₂CF₂H), và các nhóm tương tự.

Tương tự, “thioalkoxy” được dùng để chỉ nhóm -S-alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra, và tùy ý được thể ở phần alkyl bằng các nhóm giống nhau được mô tả ở đây như là thích hợp đối với alkyl. Ví dụ, C₁-C₄ thioalkoxy gồm -SCH₃ và -SCH₂CH₃.

“Xycloalkyl” được dùng để chỉ hệ vòng cacbon không no một phần hoặc no không thơm chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra, mà có thể là hệ đơn vòng, vòng spiro, đa vòng hoặc hai vòng ngưng tụ hoặc nối cầu mà nối với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon của vòng xycloalkyl. Thông thường, các nhóm xycloalkyl của sáng chế chứa từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon (“C₃-C₁₂ xycloalkyl”), ưu tiên là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon (“C₃-C₈ xycloalkyl”). Các ví dụ đại diện gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, xyclohexadien, xycloheptan, xycloheptatrien, adamantan, và các nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkyl không được thể hoặc được thể bằng các nhóm giống nhau mà được mô tả ở đây là thích hợp đối với alkyl.

Các ví dụ minh họa về vòng xycloalkyl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các vòng:

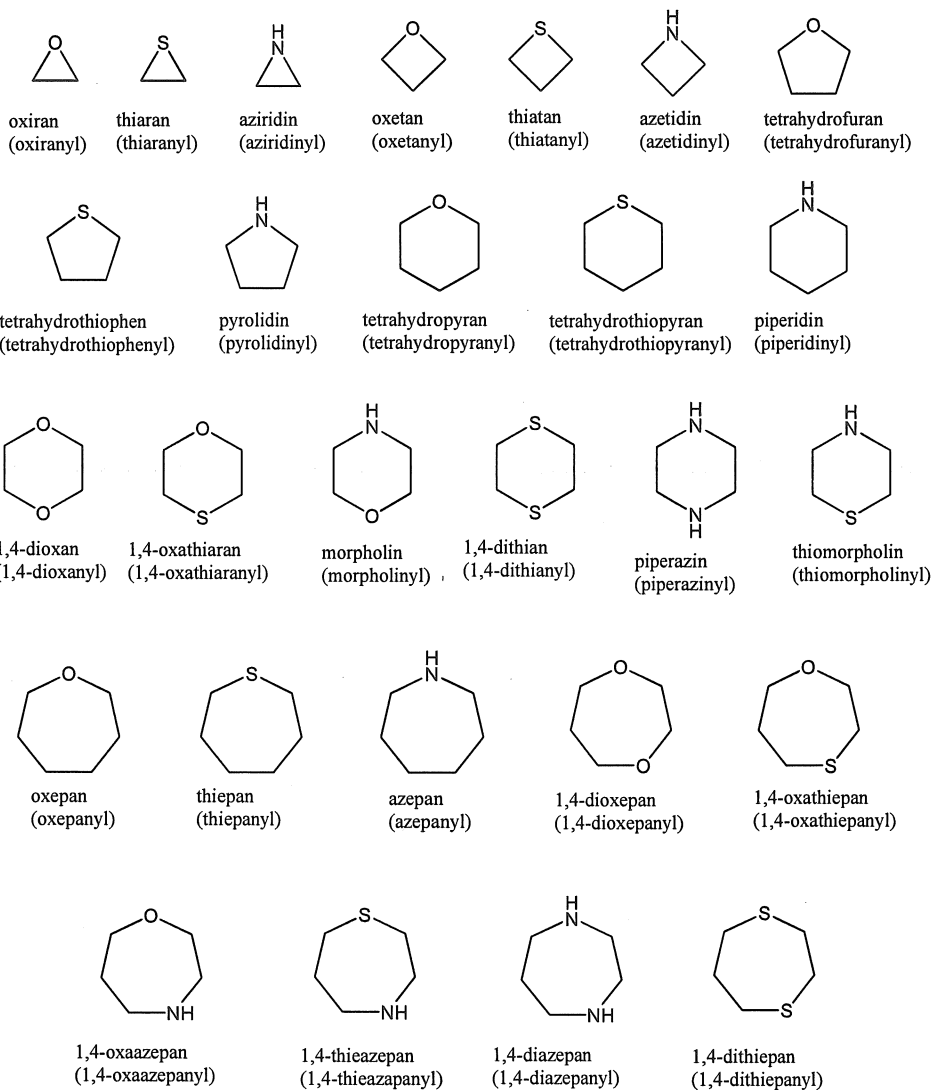


"Xycloalkylalkyl" được dùng để chỉ vòng xycloalkyl, thường là C_3 - C_8 xycloalkyl, mà nói với phân tử gốc qua liên kết alkylen, thường là C_1 - C_4 alkylen. Các nhóm xycloalkylalkyl đôi khi được mô tả bằng tổng số nguyên tử cacbon trong vòng cacbon và liên kết, và thường chứa 4-12 nguyên tử cacbon (" C_4 - C_{12} xycloalkylalkyl"). Do đó, nhóm xyclopropylmetyl là nhóm C_4 -xycloalkylalkyl và xyclohexyletyl là C_8 -xycloalkylalkyl. Các nhóm xycloalkylalkyl không được thể hoặc được thể ở các phần xycloalkyl và/hoặc alkylen bằng các nhóm giống nhau mà được mô tả ở đây là thích hợp đối với các nhóm alkyl. Đôi khi, các nhóm xycloalkylalkyl được mô tả ở đây như là -L- C_3 - C_8 .xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra và -L- được dùng để chỉ liên kết alkylen. Sẽ được hiểu rằng khi -L- là một liên kết, thì nhóm này là xycloalkyl.

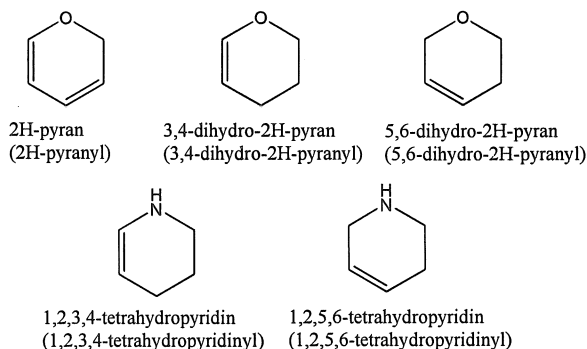
Các thuật ngữ "gốc dị vòng", "dị vòng" hoặc "dị vòng béo" được sử dụng thay thế nhau ở đây và dùng để chỉ hệ vòng không thơm, no hoặc no một phần chứa số lượng nguyên tử vòng được chỉ ra, gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử vòng, trong đó các nguyên tử vòng S tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm oxo (tức là $S(O)_x$, trong đó x là 0, 1 hoặc 2) và trong đó dị vòng liên kết với phân tử gốc qua một nguyên tử vòng, mà có thể là C hoặc N. Các dị vòng gồm các vòng spiro, nối cầu, hoặc ngưng tụ với một hoặc nhiều dị vòng hoặc vòng cacbon khác, trong đó bản thân các vòng spiro, nối cầu, hoặc ngưng tụ này có thể là no, no một phần hoặc thơm đến mức độ mà tính thơm hoặc tính không no có ý nghĩa về mặt hóa học, với điều kiện là điểm gắn với phân tử gốc là nguyên tử của phần dị vòng của hệ vòng. Ưu tiên là, các dị vòng chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và $S(O)_q$ làm các nguyên tử vòng, và ưu tiên hơn là từ 1 đến 2 nguyên tử vòng khác loại, với điều kiện các dị vòng này không chứa hai nguyên tử oxy kề nhau. Các gốc dị vòng không được thể hoặc được thể bằng phân tử thay thế thích hợp, ví dụ bằng các nhóm giống nhau mà được mô tả ở đây là thích hợp đối với alkyl, aryl hoặc heteroaryl. Các phân tử thay thế như vậy có thể ở dị vòng gắn với phân tử gốc, hoặc ở vòng spiro, nối cầu hoặc ngưng tụ với nó. Ngoài ra, các nguyên tử vòng N tùy ý được thể bằng các nhóm thích hợp đối với amin, ví dụ, các phân tử thay thế alkyl, axyl, carbamoyl, sulfonyl, và các nhóm tương tự.

Các dị vòng thường gồm các gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, ưu tiên là các gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng, và ưu tiên hơn là các gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng, theo định nghĩa được nêu ở đây.

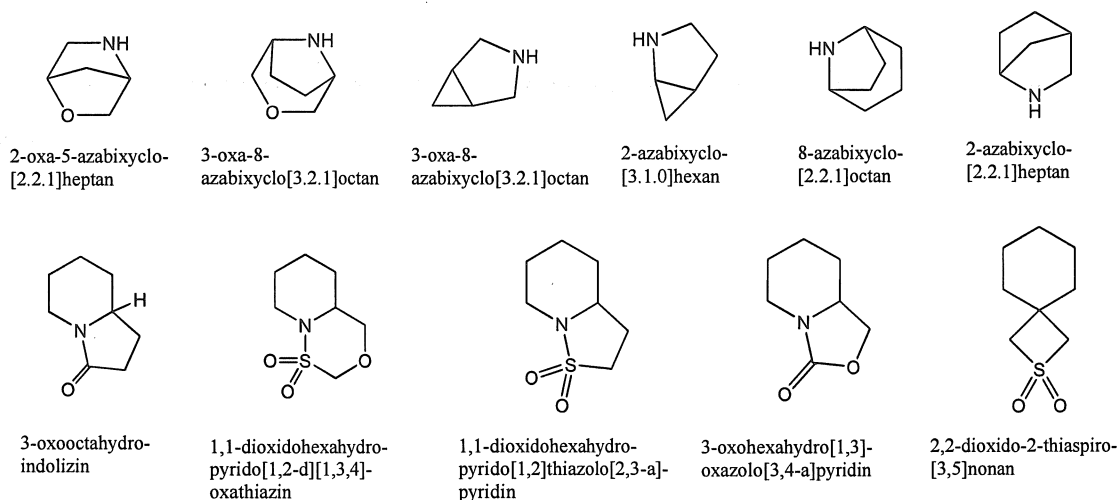
Các ví dụ minh họa về các dị vòng no gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



Các ví dụ minh họa về các dị vòng không no một phần gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



Các ví dụ minh họa về các dị vòng nối cầu, ngưng tụ và spiro gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



Theo các phương án thường gặp, các dị vòng chứa 3-12 nguyên tử vòng, gồm cả nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại không phải cacbon, và ưu tiên là 4-7 nguyên tử vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, phần tử thay thế bao gồm các dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng được chọn từ các vòng azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, azepany, diazepany, tetrahydrofurany, tetrahydropyranly, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranly, morpholinyl và thiomorpholinyl, mỗi trong số các vòng này tùy ý được thế như được mô tả cho phần tử thay thế cụ thể, đến mức độ sự thế như vậy có ý nghĩa về mặt hóa học.

Cần phải hiểu rằng không nhiều hơn hai nguyên tử N, O hoặc S được nối liên tiếp theo cách thông thường, ngoại trừ khi nhóm oxo được gắn vào N hoặc S để tạo thành nhóm nitro hoặc sulfonyl, hoặc trong trường hợp một số dị vòng thơm nhất định, như triazin, triazol, tetrazol, oxadiazol, thiadiazol, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "gốc dị vòng-alkyl" có thể được sử dụng để mô tả nhóm dị vòng với kích thước được chỉ ra mà nối với phân tử gốc qua liên kết alkylen có chiều dài được chỉ ra. Thông thường, các nhóm như vậy chứa dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng được thể tùy ý gắn với phân tử gốc qua liên kết C₁-C₄ alkylen. Khi được chỉ ra như vậy, các nhóm này tùy ý được thể ở phần alkylen bằng các nhóm giống nhau mà được mô tả ở đây là thích hợp đối với các nhóm alkyl và ở phần dị vòng bằng các nhóm được mô tả là thích hợp đối với các dị vòng. Đôi khi, các nhóm gốc dị vòng-alkyl được mô tả ở đây như là -L-gốc dị vòng-alkyl, trong đó nhóm gốc dị vòng-alkyl có số lượng nguyên tử vòng được chỉ ra và -L- được dùng để chỉ liên kết alkylen. Sẽ được hiểu rằng khi -L- là một liên kết, thì gốc này là gốc dị vòng.

"Aryl" hoặc "thơm" được dùng để chỉ hệ đa vòng hoặc hai vòng ngưng tụ hoặc một vòng được thể tùy ý có các đặc trưng đã biết rõ về tính thơm, trong đó ít nhất một vòng chứa hệ điện tử pi dung hợp hoàn toàn. Thông thường, các nhóm aryl chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₆-C₂₀ aryl") làm nguyên tử vòng, ưu tiên là từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon ("C₆-C₁₄ aryl") hoặc ưu tiên hơn là từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₆-C₁₂ aryl"). Các nhóm aryl ngưng tụ có thể gồm vòng aryl (ví dụ, vòng phenyl) ngưng tụ với một vòng aryl hoặc heteroaryl khác, hoặc ngưng tụ với dị vòng hoặc vòng cacbon no hoặc không no một phần, với điều kiện điểm gắn với phân tử gốc trên các hệ vòng ngưng tụ như vậy là nguyên tử của phần thơm của hệ vòng. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm aryl gồm phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và tetrahydronaphthyl. Nhóm aryl không được thể hoặc được thể như được mô tả thêm được mô tả ở đây.

Tương tự, "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm" được dùng để chỉ các hệ đa vòng hoặc hai vòng ngưng tụ hoặc một vòng có các đặc tính thơm đã biết rõ mà chứa số lượng nguyên tử vòng được chỉ ra và gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử vòng trong vòng thơm. Việc bao hàm nguyên tử khác loại tạo tính

thơm ở các vòng 5 nguyên tử vòng cũng như các vòng 6 nguyên tử vòng. Thông thường, các nhóm heteroaryl chứa từ 5 đến 20 nguyên tử vòng (“heteroaryl có 5-20 nguyên tử vòng”), ưu tiên là từ 5 đến 14 nguyên tử vòng (“heteroaryl có 5-14 nguyên tử vòng”), và ưu tiên hơn là từ 5 đến 12 nguyên tử vòng (“heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng”). Các vòng heteroaryl gắn với phân tử gốc qua nguyên tử vòng của dị vòng thơm, sao cho tính thơm được duy trì. Do đó, các vòng heteroaryl có 6 nguyên tử vòng có thể gắn với phân tử gốc qua nguyên tử vòng C, trong khi các vòng heteroaryl 5 nguyên tử vòng có thể gắn với phân tử gốc qua nguyên tử vòng C hoặc N. Các nhóm heteroaryl cũng có thể được ngưng tụ với vòng aryl hoặc heteroaryl khác, hoặc ngưng tụ với dị vòng hoặc vòng cacbon no hoặc không no một phần, với điều kiện điểm gắn với phân tử gốc trong các hệ vòng ngưng tụ này là nguyên tử của phần dị vòng thơm của hệ vòng. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl không được thể thường gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, triazol, oxadiazol, thiadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, benzofuran, benzothiophen, indol, benzimidazol, indazol, quinolin, isoquinolin, purin, triazin, naphtrydin và carbazol. Theo các phương án được ưu tiên và thường gặp, các nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng được chọn từ nhóm gồm có các vòng pyrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, triazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl. Nhóm heteroaryl không được thể hoặc được thể như được mô tả thêm ở đây.

Các gốc aryl, heteroaryl và gốc dị vòng được mô tả ở đây như là tùy ý được thể có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thay thế, chúng được chọn độc lập trừ khi được chỉ ra khác. Tổng số phần tử thay thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro ở gốc aryl, heteroaryl hoặc gốc dị vòng này, miễn là việc thể như vậy có ý nghĩa về mặt hóa học và tính thơm được duy trì trong trường hợp các vòng aryl và heteroaryl. Các gốc aryl, heteroaryl hoặc gốc dị vòng được thể tùy ý thường chứa từ 1 đến 5 phần tử thay thế tùy ý, đôi khi là từ 1 đến 4 phần tử thay thế tùy ý, ưu tiên là từ 1 đến 3 phần tử thay thế tùy ý, hoặc ưu tiên hơn là 1-2 phần tử thay thế tùy ý.

Các phần tử thay thế tùy ý thích hợp cho các vòng aryl, heteroaryl và gốc dị vòng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈

xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng; và halo, =O, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x và -OC(O)NR^xR^y; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl, hoặc heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, mỗi gốc tùy ý chứa thêm 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S(O)_q trong đó q là 0-2; mỗi R^x và R^y tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thay thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' và -OC(O)NR'₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl, hoặc heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng; và mỗi C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng này tùy ý được thế như được mô tả thêm ở đây.

Theo các phương án điển hình, việc thế tùy ý trên các vòng aryl, heteroaryl và gốc dị vòng gồm một hoặc nhiều phần tử thay thế, và ưu tiên là từ 1 đến 3 phần tử thay thế, độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, C₁-C₈ alkyl, -OH, C₁-C₈ alkoxy, -CN, =O, -C(O)R^x, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, -O-(C₃-C₈ xycloalkyl), -O-(gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng), -O-(C₆-C₁₂ aryl) và -O-(heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng); trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc vòng heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, mỗi gốc tùy ý chứa thêm

1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S(O)_q trong đó q là 0-2; và trong đó mỗi C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₈ xycloalkyl, gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, -O-(C₃-C₈ xycloalkyl), -O-(gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng), -O-(C₆-C₁₂ aryl) và -O-(heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng) mà được mô tả như là phần tử thay thế tùy ý hoặc là một phần của R^x hoặc R^y này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thay thế, độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂ và N-pyrrolidinyl.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl đơn vòng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



pyrrol
(pyrolyl)



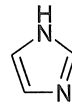
furan
(furanyl)



thiophen
(thiophenyl)



pyrazol
(pyrazolyl)



imidazol
(imidazolyl)



isoxazol
(isoxazolyl)



oxazol
(oxazolyl)



isothiazol
(isothiazolyl)



thiazolyl
(thiazolyl)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolyl)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolyl)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolyl)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolyl)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolyl)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolyl)



1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolyl)



1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolyl)



1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolyl)



1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolyl)



tetrazol
(tetrazolyl)



pyridin
(pyridinyl)



pyridazin
(pyridazinyl)

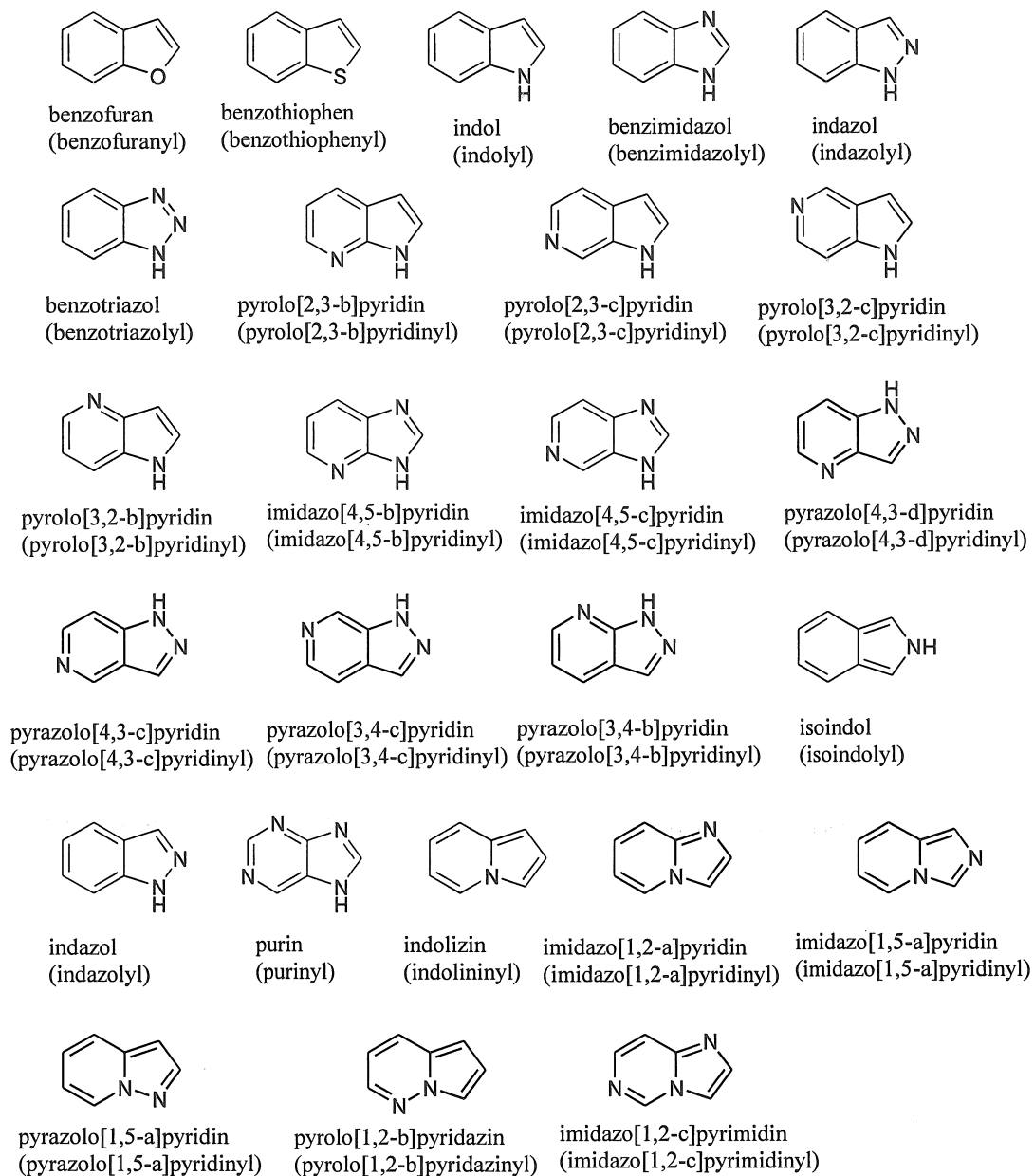


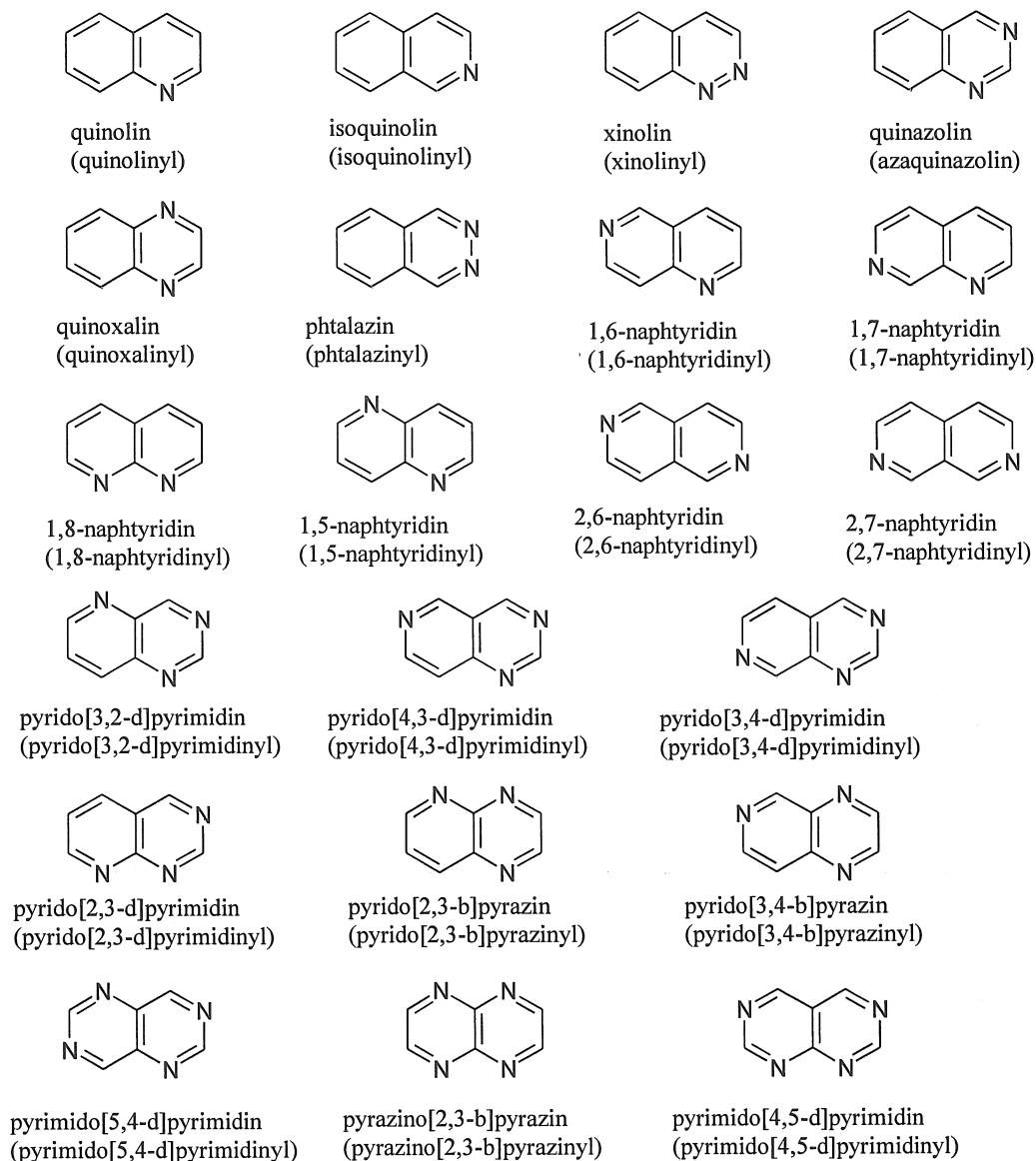
pyrimidin
(pyrimidinyl)



pyrazin
(pyrazinyl)

Các ví dụ minh họa về các nhóm heteroaryl vòng ngưng tụ gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:





Nhóm "arylalkyl" được dùng để chỉ nhóm aryl như được mô tả ở đây, nhóm này liên kết với phân tử gốc qua liên kết alkylen hoặc liên kết tương tự. Các nhóm arylalkyl được mô tả theo tổng số nguyên tử cacbon trong vòng và liên kết. Do đó, nhóm benzyl là nhóm C₇-arylalkyl và phenyletyl là C₈-arylalkyl. Thông thường, các nhóm arylalkyl chứa 7-16 nguyên tử cacbon ("C₇-C₁₆ arylalkyl"), trong đó phần aryl chứa 6-12 nguyên tử cacbon và phần alkylen chứa 1-4 nguyên tử cacbon. Các nhóm như vậy cũng có thể được biểu thị ở dạng -C₁-C₄ alkylen-C₆-C₁₂ aryl.

"Heteroarylalkyl" được dùng để chỉ nhóm heteroaryl như được mô tả trên đây, nhóm này gắn với phân tử gốc qua liên kết alkylen, và khác với "arylalkyl" ở chỗ ít nhất một nguyên tử vòng của gốc thơm là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Các nhóm heteroarylalkyl đôi khi được mô tả ở đây theo tổng số nguyên tử không phải hydro (tức là các nguyên tử C, N, S và O) cả trong vòng và liên kết, trừ các phần tử thay thế. Do đó, ví dụ, pyridinylmetyl có thể được đề cập đến như là "C₇"-heteroarylalkyl. Thông thường, các nhóm heteroarylalkyl không được thể chứa 6-20 nguyên tử không phải hydro (gồm các nguyên tử C, N, S và O), trong đó phần heteroaryl thường chứa 5-12 nguyên tử và phần alkylen thường chứa 1-4 nguyên tử cacbon. Các nhóm như vậy cũng có thể được biểu thị ở dạng -C₁-C₄ alkylen-heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng. Đôi khi các nhóm heteroarylalkyl được mô tả ở đây như là -L- heteroarylalkyl, trong đó nhóm heteroarylalkyl có số lượng nguyên tử vòng được chỉ ra và -L- được dùng để chỉ liên kết alkylen. Sẽ được hiểu là khi -L- là một liên kết, thì nhóm này là heteroaryl.

Tương tự, "arylalkoxy" và "heteroarylalkoxy" được dùng để chỉ các nhóm aryl và heteroaryl, gắn với phân tử gốc qua liên kết heteroalkylen (tức là -O-alkylen-), trong đó các nhóm này được mô tả theo tổng số nguyên tử không phải hydro (tức là các nguyên tử C, N, S và O) trong cả vòng và liên kết. Do đó, các nhóm -O-CH₂-phenyl và -O-CH₂-pyridinyl sẽ được đề cập đến lần lượt ở dạng các nhóm C₈-arylalkoxy và C₈-heteroarylalkoxy.

Khi nhóm arylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkyl hoặc heteroarylalkoxy được mô tả là tùy ý được thể, thì các phần tử thay thế có thể ở trên phần liên kết hóa trị hai hoặc trên phần aryl hoặc heteroaryl của nhóm. Các phần tử thay thế tùy ý có mặt ở phần alkylen hoặc heteroalkylen là giống như các phần tử thay thế được mô tả chung trên đây cho các nhóm alkyl hoặc alkoxy, trong khi các phần tử thay thế tùy ý có mặt trên phần aryl hoặc heteroaryl lại giống như các phần tử thay thế được mô tả chung cho các nhóm aryl hoặc heteroaryl.

"Hydroxy" được dùng để chỉ nhóm -OH.

"Axyloxy" được dùng để chỉ nhóm hóa trị một -OC(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra (thường là C₁-C₈, ưu tiên là C₁-C₆ hoặc C₁-C₄),

tùy ý được thế bằng các nhóm thích hợp cho alkyl. Do đó, C₁-C₄ axyloxy gồm phần tử thay thế -OC(O)C₁-C₄ alkyl, ví dụ, -OC(O)CH₃.

“AxyI” được dùng để chỉ nhóm hóa trị một -C(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra (thường là C₁-C₈, ưu tiên là C₁-C₆ hoặc C₁-C₄) và có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp cho alkyl, ví dụ, bằng F, OH hoặc alkoxy. Do đó, -C(O)C₁-C₄ alkyl được thế tùy ý gồm các nhóm axyl không được thế, như -C(O)CH₃ (tức là axetyl) và -C(O)CH₂CH₃ (tức là propionyl), cũng như các nhóm axyl được thế như -C(O)CF₃ (trifloaxetyl), -C(O)CH₂OH (hydroxyaxetyl), -C(O)CH₂OCH₃ (metoxyaxetyl), -C(O)CF₂H (difloaxetyl), và các nhóm tương tự.

“AxyIamino” được dùng để chỉ nhóm hóa trị một, -NHC(O)alkyl hoặc -NRC(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra (thường là C₁-C₈, ưu tiên là C₁-C₆ hoặc C₁-C₄) và tùy ý được thế bằng các nhóm thích hợp cho alkyl. Do đó, C₁-C₄ axylamino gồm phần tử thay thế -NHC(O)C₁-C₄ alkyl, ví dụ, -NHC(O)CH₃.

“Aryloxy” hoặc “heteroaryloxy” được dùng để chỉ -O-aryl hoặc -O-heteroaryl được thế tùy ý, trong các gốc này, aryl và heteroaryl là như được định nghĩa thêm ở đây.

“Arylamino” hoặc “heteroarylamino” được dùng để chỉ -NH-aryl, -NR-aryl, -NH-heteroaryl hoặc -NR-heteroaryl được thế tùy ý, trong các gốc này, aryl và heteroaryl là như được định nghĩa thêm ở đây và R là phần tử thay thế thích hợp cho amin, ví dụ, nhóm alkyl, axyl, carbamoyl hoặc sulfonyl, hoặc các nhóm tương tự.

“Xyano” được dùng để chỉ nhóm -C≡N.

“Amino không được thế” được dùng để chỉ nhóm -NH₂. Khi amino được mô tả là được thế hoặc tùy ý được thế, thuật ngữ này được dùng để chỉ các nhóm có dạng -NR^xR^y, trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, gốc dị vòng, axyl, thioaxyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, arylalkyl hoặc heteroarylalkyl, trong mỗi trường hợp, số lượng nguyên tử được chỉ ra và tùy ý được thế được mô tả ở đây. Ví dụ, “alkylamino” được dùng để chỉ nhóm -NR^xR^y, trong đó một trong số R^x và

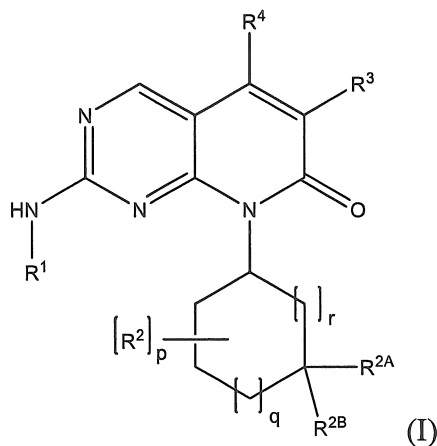
R^y là gốc alkyl và nhóm kia là H, và “dialkylamino” được dùng để chỉ $-NR^xR^y$ trong đó cả hai R^x và R^y đều là gốc alkyl, trong đó các gốc alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ ra (ví dụ, $-NH-C_1-C_4$ alkyl hoặc $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$). Thông thường, phần tử thay thế alkyl trên các amin chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, ưu tiên là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc ưu tiên hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này cũng gồm các dạng, trong đó R^x và R^y cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 3-12 nguyên tử vòng hoặc vòng heteroaryl có 5-12 nguyên tử vòng, bản thân mỗi gốc có thể tùy ý được thế như được mô tả ở đây cho gốc dị vòng hoặc heteroaryl, và có thể chứa thêm từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và $S(O)_x$ trong đó x là 0-2 làm nguyên tử vòng, với điều kiện là các vòng này không chứa hai nguyên tử oxy liên kề.

“Halogen” hoặc “halo” được dùng để chỉ flo, clo, bromo và iodo (F, Cl, Br, I). Ưu tiên là, halo được dùng để chỉ flo hoặc clo (F hoặc Cl).

“Tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” nghĩa là tình huống hoặc sự kiện được mô tả sau đó có thể, nhưng không cứ là cần thiết, xảy ra, và việc mô tả như vậy bao gồm các trường hợp mà tình huống hoặc sự kiện này xảy ra và các trường hợp mà nó không xảy ra.

Các thuật ngữ “tùy ý được thế”, “được thế tùy ý” và “không được thế hoặc được thế” được sử dụng thay thế nhau để chỉ ra rằng một nhóm cụ thể đang được đề cập có thể không có các phần tử thay thế không phải hydro (tức là không được thế), hoặc nhóm này có thể có một hoặc nhiều phần tử thay thế không phải hydro (tức là được thế). Nếu không được chỉ ra cụ thể khác, tổng số phần tử thay thế mà có thể có mặt là bằng số lượng nguyên tử H có mặt ở dạng không được thế của nhóm đang được đề cập. Khi phần tử thay thế tùy ý được gắn vào qua một liên kết đôi, như phần tử thay thế oxo ($=O$), thì nhóm này chiếm giữ hai hóa trị sẵn có, và vì vậy tổng số các phần tử thay thế khác được bao gồm giảm hai. Trong trường hợp các phần tử thay thế tùy ý độc lập được chọn từ một danh sách các phần tử thay thế nhau, các nhóm được chọn là giống nhau hoặc khác nhau. Trong bản mô tả, sẽ được hiểu rằng số lượng và bản chất của các phần tử thay thế tùy ý sẽ bị hạn chế ở việc những thay thế như vậy cần có ý nghĩa về mặt hóa học.

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



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} hoặc C_3-C_8 xycloalkyl được thế bằng R^{5B} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng và C_3-C_8 xycloalkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^2 độc lập là F, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkoxy hoặc C_1-C_4 floalkoxy;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, F, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 floalkyl, C_1-C_4 alkoxy hoặc C_1-C_4 floalkoxy;

trong đó mỗi C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 floalkyl này trong R^2 , R^{2A} và R^{2B} tùy ý độc lập được thế bằng OH, C_1-C_4 alkoxy hoặc C_1-C_4 floalkoxy;

R^3 là H, F, Cl, NH_2 , C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 floalkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, CN, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 floalkoxy, $CONH_2$ và $COOH$;

R^4 là H, C_1-C_2 alkyl hoặc C_1-C_2 floalkyl;

R^{5A} là SO_2R^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NHSO_2R^7$ hoặc $NHSO_2NR^8R^9$;

R^{5B} là $NHSO_2R^7$ hoặc $NHSO_2NR^8R^9$;

mỗi R^6 độc lập là F, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, -L-(C_3 - C_8 xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng);

R^8 và R^9 độc lập là H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, -L-(C_3 - C_8 xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng); hoặc

R^8 và R^9 có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng;

trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này trong R^7 , R^8 và R^9 tùy ý được thế bằng OH, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 floalkoxy hoặc SO_2Me , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng và heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng này trong R^7 , R^8 và R^9 tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

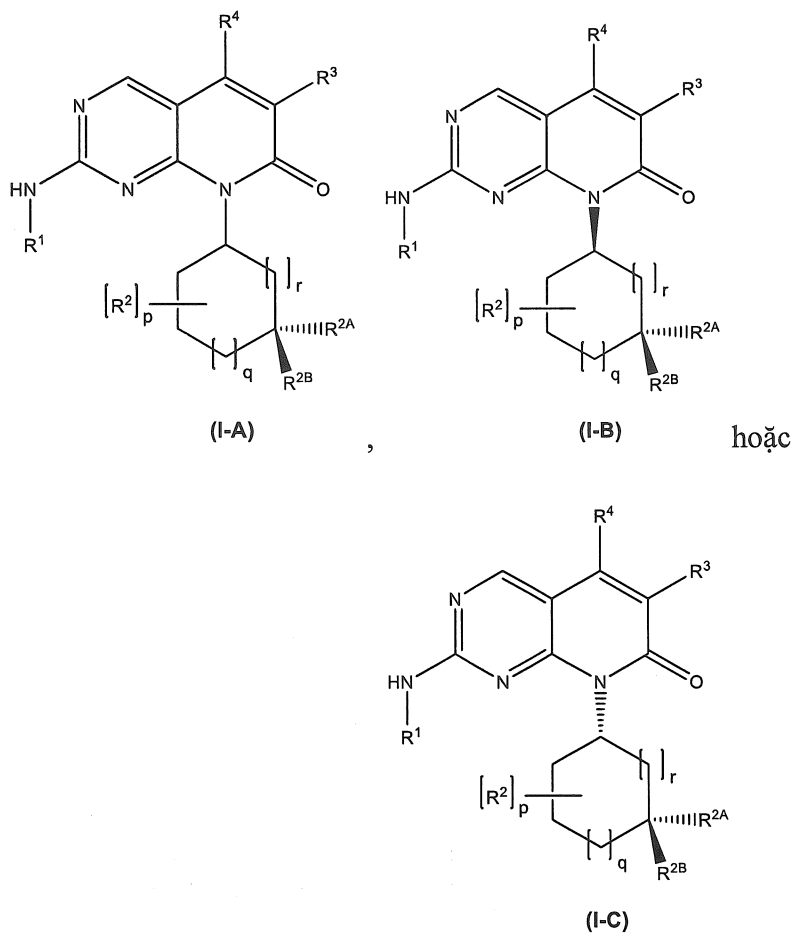
L là một liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen, trong đó C_1 - C_4 alkylen này tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

q là 0, 1 hoặc 2; và

r là 0, 1 hoặc 2.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có hóa học lập thể tuyệt đối như được thể hiện trong công thức (I-A), (I-B) hoặc (I-C):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , p , q và r được định nghĩa như cho công thức (I).

Mỗi trong số các khía cạnh và các phương án được mô tả ở đây về công thức (I) thì cũng áp dụng cho các hợp chất có công thức (I-A), (I-B) hoặc (I-C).

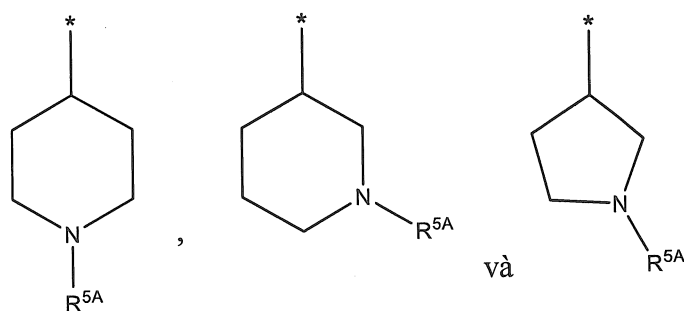
Trong các hợp chất có công thức (I), R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl được thế bằng R^{5B} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng và C_3 - C_8 xycloalkyl này tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo một số phương án về công thức (I), R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều R^6 . Theo một số phương án như vậy, R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều R^6 . Theo một số phương án như vậy, R^1 là gốc dị

vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} . Theo các phương án đặc biệt, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} . Theo một số phương án như vậy, R^1 là vòng piperidinyl hoặc pyrrolidinyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là piperidin-4-yl, piperidin-3-yl hoặc pyrrolidin-3-yl. Theo các phương án thường gặp, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 5-6 nguyên tử vòng mà được thế tại N bằng R^{5A} . Theo các phương án thường gặp, R^1 là piperidin-4-yl trong đó N^1 của vòng piperidinyl được thế bằng R^{5A} . Theo các phương án khác, R^1 là piperidin-3-yl trong đó N^1 của vòng piperidinyl được thế bằng R^{5A} . Theo các phương án khác, R^1 là pyrrolidin-3-yl trong đó N^1 của vòng pyrrolidinyl được thế bằng R^{5A} .

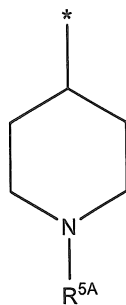
Theo mỗi trong số các phương án nêu trên, R^1 tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R^6 . Theo một số phương án, R^1 tùy ý được thế tiếp bằng một, hai hoặc ba R^6 . Theo các phương án khác, R^1 tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 . Theo một số phương án, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và được thế tiếp bằng một, hai hoặc ba R^6 , trong đó mỗi R^6 độc lập là F, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy, như được mô tả thêm ở đây. Theo một số phương án, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 , trong đó mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 .

Theo các phương án đặc biệt, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 5-6 nguyên tử vòng được thế tại N bằng R^{5A} , được chọn từ nhóm gồm có:



trong đó * biểu thị điểm gắn với phần tử thay thế 2-amino.

Theo các phương án đặc biệt, R^1 là



Theo một số phương án như vậy, R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^{5A} là SO₂R⁷, SO₂NR^{8R9}, NHSO₂R⁷ hoặc NHSO₂NR^{8R9}, trong đó R⁷, R⁸ và R⁹ được định nghĩa như đối với công thức (I) và được mô tả thêm ở đây. Theo một số phương án về công thức (I), R¹ là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng và R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo các phương án khác, R¹ là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng và R^{5A} là NHSO₂R⁷ hoặc NHSO₂NR^{8R9}.

Theo một số phương án về công thức (I), R¹ là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng và R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo một số phương án như vậy, R¹ là piperidinyl hoặc pyrrolidinyl và R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo các phương án đặc biệt, R¹ là piperidin-4-yl, piperidin-3-yl hoặc pyrrolidin-3-yl và R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo các phương án thường gặp, R¹ là piperidin-4-yl trong đó N¹ của vòng piperidinyl được thế bằng R^{5A}, trong đó R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo các phương án khác, R¹ là piperidin-3-yl trong đó N¹ của vòng piperidinyl được thế bằng R^{5A}, trong đó R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo các phương án khác, R¹ là pyrrolidin-3-yl trong đó N của vòng pyrrolidinyl được thế bằng R^{5A}, trong đó R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR^{8R9}. Theo mỗi trong số các phương án nêu trên, R¹ tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R⁶.

Theo một số phương án về công thức (I), R¹ là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng và R^{5A} là SO₂R⁷. Theo các phương án khác về công thức (I), R¹ là gốc dị vòng chứa N có 5-6 nguyên tử vòng và R^{5A} là SO₂R⁷. Theo các phương án thường gặp, R¹ là gốc dị vòng chứa N có 5-6 nguyên tử vòng được thế tại N bằng R^{5A}, trong đó R^{5A} là SO₂R⁷. Theo một số phương án như vậy, R⁷ là CH₃. Theo các phương án cụ thể, R¹ là piperidin-4-yl được thế tại N¹ bằng R^{5A}, trong đó R^{5A} là SO₂R⁷ và R⁷ là CH₃.

Theo các phương án khác nữa về công thức (I), R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng và R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$. Theo một số phương án như vậy, R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 . Theo các phương án đặc biệt, R^1 là piperidin-4-yl được thế tại N^1 bằng R^{5A} , trong đó R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$ và R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án khác về công thức (I), R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl, trong đó C_3 - C_8 xycloalkyl này được thế bằng R^{5B} và tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều R^6 . Theo một số phương án như vậy, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Theo mỗi trong số các phương án nêu trên, R^1 được thế bằng R^{5B} và tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều R^6 . Theo các phương án khác về công thức (I), R^{5B} là $NHSO_2R^7$ hoặc $NHSO_2NR^8R^9$.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^7 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, -L-(C_3 - C_8 xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng), trong đó R^7 tùy ý được thế như được mô tả cho công thức (I) trên đây.

Trong các hợp chất có công thức (I), L là một liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen, trong đó C_1 - C_4 alkylen này tùy ý được thế bằng OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy. Theo một số phương án, R^7 là C_1 - C_4 alkyl, tùy ý được thế bằng OH, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 floalkoxy hoặc SO_2Me . Theo các phương án đặc biệt, R^7 là C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án khác, R^7 là CH_3 . Theo các phương án như vậy khác, R^7 là CH_2CH_3 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_4 alkyl, tùy ý được thế bằng OH, OCH_3 hoặc SO_2Me . Theo một số phương án, R^7 là C_1 - C_4 floalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^7 là CH_2F , CHF_2 , CH_2CF_2H , CF_3 hoặc CH_2CF_3 .

Theo các phương án khác, R^7 là -L-(C_3 - C_8 xycloalkyl), trong đó C_3 - C_8 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy. Theo một số phương án như vậy, L là một liên kết và R^7 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl. Theo các phương án như vậy khác, L là metylen (tức là $-CH_2-$) và R^7 là xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl hoặc xyclopentylmetyl.

Theo các phương án khác nữa, R^7 là -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng), trong đó gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng và heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng này tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, OH, C_1 - C_4 alkoxy

hoặc C₁-C₄ floalkoxy. Theo một số phương án như vậy, L là một liên kết, gốc metylen hoặc etylen (tức là liên kết, -CH₂- hoặc -CH₂CH₂-) và R⁷ là heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng được thể tùy ý được chọn từ nhóm gồm có pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl. Theo một số phương án như vậy, L là một liên kết. Theo các phương án như vậy khác, L là một liên kết, metylen hoặc etylen và R⁷ là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thể tùy ý. Theo một phương án cụ thể, L là một liên kết và R⁷ là dioxidotetrahydrothiophenyl.

Theo một số phương án R^{5A} là SO₂R⁷, trong đó R⁷ được chọn từ mỗi trong số các phương án nêu trên được mô tả cho R⁷. Theo một số phương án, R^{5A} là SO₂R⁷ và R⁷ là C₁-C₄ alkyl tùy ý được thể bằng OH, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy hoặc SO₂Me. Theo các phương án đặc biệt, R^{5A} là SO₂R⁷ và R⁷ là C₁-C₄ alkyl. Theo các phương án cụ thể của mỗi trong số các phương án nêu trên về R⁷, R¹ là piperidinyl hoặc pyrrolidinyl, đặc biệt là piperidin-4-yl, piperidin-3-yl hoặc pyrrolidin-3-yl, và R^{5A} là SO₂R⁷.

Trong các hợp chất có công thức (I), R⁸ và R⁹ độc lập là H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, -L-(C₃-C₈ xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng); hoặc R⁸ và R⁹ có thể cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng, trong đó R⁸ và R⁹ tùy ý được thể như được mô tả cho công thức (I) trên đây hoặc được mô tả thêm ở đây.

Theo một số phương án về công thức (I), R⁸ và R⁹ độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl. Theo một số phương án như vậy, R⁸ và R⁹ độc lập là H hoặc CH₃. Theo một số phương án, cả R⁸ và R⁹ đều là H. Theo các phương án khác, R⁸ là H và R⁹ là CH₃. Theo các phương án khác nữa, cả R⁸ và R⁹ đều là CH₃. Theo các phương án khác, một trong số R⁸ và R⁹ là H và gốc kia là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, mỗi gốc tùy ý được thể như được mô tả ở đây. Theo một số phương án như vậy, R⁸ là H và R⁹ là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, tùy ý được thể bằng OH hoặc C₁-C₄ alkoxy, theo các phương án khác nữa, một trong số R⁸ và R⁹ là H và gốc kia là -L-(C₃-C₈ xycloalkyl), -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng) hoặc -L-(heteroaryl có 5-6 nguyên tử vòng), mỗi gốc tùy ý được thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án như vậy, R⁸ là H và R⁹ là -L-(gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng), trong đó L là một liên kết, metylen hoặc etylen. Theo các phương án cụ thể, R⁸ là H và R⁹ là tetrahydrofuranyl hoặc tetrahydropyranyl, trong đó L

là một liên kết, hoặc tetrahydrofuranylmethyl hoặc tetrahydropyranylmethyl, trong đó L là metylen. Theo một số phương án như vậy, L là một liên kết.

Theo một số phương án R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$ trong đó R^8 và R^9 được chọn từ mỗi trong số các phương án nêu trên được mô tả cho R^8 và R^9 . Theo các phương án đặc biệt của mỗi trong số các phương án nêu trên về R^8 và R^9 , R^1 là piperidinyl hoặc pyrrolidinyl, đặc biệt là piperidin-4-yl, piperidin-3-yl hoặc pyrrolidin-3-yl, và R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$.

Theo một số phương án về công thức (I), R^8 và R^9 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng, trong đó gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng này tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, OH, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy. Theo một số phương án như vậy, R^8 và R^9 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng piperidinyl được thế tùy ý. Ngoài N mà R^8 và R^9 gắn vào, gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng này có thể tùy ý gồm thêm nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm nguyên tử vòng, trong đó các nguyên tử vòng S tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (tức là $S(O)_x$, trong đó x là 0, 1 hoặc 2). Theo một số phương án như vậy, R^8 và R^9 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng pyrrolidinyl được thế tùy ý. Theo các phương án khác, R^8 và R^9 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng morpholinyl được thế tùy ý hoặc vòng piperazinyl.

Trong các hợp chất có công thức (I), mỗi R^6 độc lập là F, OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy. Theo các phương án thường gặp, R^6 không có mặt. Theo một số phương án như vậy, mỗi R^6 độc lập là F hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và được thế tiếp bằng một, hai hoặc ba R^6 , trong đó mỗi R^6 độc lập là F hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo một số phương án như vậy, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và được thế tiếp bằng một R^6 , trong đó R^6 là F. Theo các phương án khác, R^1 là gốc dị vòng chứa nitơ có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} và được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 , trong đó mỗi R^6 là CH_3 .

Trong các hợp chất có công thức (I), p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4, trong đó p là số nguyên biểu thị số lượng phần tử thay thế tùy ý, R^2 .

Trong các hợp chất có công thức (I), mỗi R^2 độc lập là F, OH, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy. Theo các phương án thường gặp, p là 0 và R^2 không có mặt. Theo các phương án khác, p là 1 hoặc 2. Theo một số phương án, p là 1 hoặc 2, và mỗi R^2 độc lập là F, OH hoặc C₁-C₄ alkyl. Theo một số phương án, p là 1 hoặc 2, và mỗi R^2 độc lập là F, OH hoặc CH₃. Theo một số phương án như vậy, p là 1 và R^2 là F hoặc CH₃.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, F, OH, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy.

Theo một số phương án, R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C₁-C₄ alkyl. Theo các phương án đặc biệt, R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH₃.

Theo các phương án ưu tiên về công thức (I), ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H. Theo các phương án đặc biệt, R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, F, OH, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H. Theo các phương án cụ thể, R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH₃, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H.

Theo một số phương án về công thức (I), một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH₃. Theo các phương án khác, một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H. Theo các phương án khác, một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH₃.

Theo các phương án cụ thể về công thức (I), (I-A), (I-B) hoặc (I-C), R^{2A} là OH và R^{2B} là CH₃. Theo các phương án như vậy khác, R^{2A} là OH và R^{2B} là H. Theo các phương án khác, R^{2A} là H và R^{2B} là CH₃.

Theo các phương án khác về công thức (I), (I-A), (I-B) hoặc (I-C), R^{2B} là OH và R^{2A} là CH₃. Theo các phương án như vậy khác, R^{2B} là OH và R^{2A} là H. Theo các phương án khác, R^{2B} là H và R^{2A} là CH₃.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^3 là H, F, Cl, NH₂, C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄

alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án về công thức (I), R³ là H, F, Cl, C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH. Theo các phương án khác, R³ là H, F, Cl, CH₃, CH₂CH₂OH, CF₂H hoặc CH₂CF₂H. Theo các phương án khác về công thức (I), R³ là F, Cl, C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án như vậy, R³ là F, Cl, CH₃, CH₂CH₂OH, CF₂H hoặc CH₂CF₂H. Theo một số phương án về công thức (I), R³ là H.

Theo các phương án khác về công thức (I), R³ là F hoặc Cl. Theo một số phương án như vậy, R³ là F. Theo các phương án như vậy khác, R³ là Cl.

Theo các phương án khác về công thức (I), R³ là NH₂. Theo một số phương án về công thức (I), R³ là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án như vậy, R³ là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH.

Theo một số phương án về công thức (I), R³ là C₁-C₄ alkyl, tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án như vậy, R³ là C₁-C₂ alkyl, tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án về công thức (I), R³ là C₁-C₂ alkyl, tùy ý được thế bằng OH. Theo một số phương án, R³ là CH₃ hoặc CH₂CH₃. Theo một số phương án, R³ là CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₃ hoặc CH₂CH₂OCH₃. Theo các phương án khác, R³ là CH₂CN, CH₂CONH₂ hoặc CH₂COOH.

Theo các phương án khác về công thức (I), R³ là C₁-C₄ floalkyl, tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án như vậy, R³ là C₁-C₂ floalkyl, tùy ý được thế bằng OH, CN, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ floalkoxy, CONH₂ và COOH. Theo một số phương án về công thức (I), R³ là C₁-C₂ alkyl, tùy ý được thế bằng OH.

Theo một số phương án, R³ là C₁-C₄ floalkyl. Theo các phương án khác, R³ là C₁-C₂ floalkyl. Theo các phương án cụ thể, R³ là CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂

hoặc $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$. Theo một số phương án nhất định, R^3 là CHF_2 hoặc CH_2CHF_2 . Theo một số phương án như vậy, R^3 là CHF_2 . Theo các phương án như vậy khác, R^3 là CH_2CHF_2 .

Trong các hợp chất có công thức (I), R^4 là H, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ floalkyl. Theo các phương án thường gặp, R^4 là H. Theo một số phương án, R^4 là $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl, như CH_3 .

Theo các phương án đặc biệt, R^4 là H và R^3 là $\text{C}_1\text{-C}_4$ floalkyl. Theo một số phương án như vậy, R^4 là H và R^3 là $\text{C}_1\text{-C}_2$ floalkyl. Theo các phương án cụ thể, R^4 là H và R^3 là CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 hoặc $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$. Theo một số phương án được ưu tiên, R^4 là H và R^3 là CHF_2 hoặc CH_2CHF_2 .

Theo một số phương án trong mỗi trong số các phương án nêu trên được mô tả cho R^3 , R^4 là H. Theo các phương án khác trong mỗi trong số các phương án nêu trên được mô tả cho R^3 , R^4 là $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_2$ floalkyl. Theo các phương án đặc biệt trong mỗi trong số các phương án nêu trên được mô tả cho R^3 , R^4 là CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 hoặc $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.

Trong các hợp chất có công thức (I), q là 0, 1 hoặc 2; và r là 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, q là 1 và r là 0. Theo các phương án khác, q là 0 và r là 1. Theo các phương án khác, q là 1 và r là 1. Theo các phương án khác nữa, q là 2 và r là 0. Theo các phương án khác, q là 2 và r là 1. Theo một số phương án, tổng q và r là 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án như vậy, vòng này có q và r là vòng xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl, được thế bằng $\text{R}^{2\text{A}}$ và $\text{R}^{2\text{B}}$ và tùy ý được thế bằng R^2 . Theo các phương án được ưu tiên, vòng có q và r là vòng xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Theo một số phương án, tổng q và r nhỏ hơn hoặc bằng 3. Theo các phương án khác, tổng q và r nhỏ hơn hoặc bằng 2. Theo các phương án khác nữa, tổng q và r là 1 hoặc 2.

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng $\text{R}^{5\text{A}}$;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0; hoặc

q là 1 và r là 1;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 ;

p là 0 và R^2 không có mặt; hoặc

p là 1 hoặc 2, và mỗi R^2 độc lập là F, OH hoặc CH_3 ;

q là 1 và r là 0; hoặc

q là 0 và r là 1; hoặc

q là 1 và r là 1;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C₁-C₄ alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C₁-C₄ floalkyl; hoặc

R^3 là C₁-C₂ floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR⁸R⁹;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH₃;

R^7 là C₁-C₄ alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có ba hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0; hoặc

q là 1 và r là 1;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 ;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có ba hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0; hoặc

q là 1 và r là 1; R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 , với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0;

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A), (I-B) và (I-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0;

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 ;

R^6 không có mặt; và

R^7 là CH_3 .

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

q là 1 và r là 0;

R^{2A} là H hoặc OH và R^{2B} là H hoặc CH_3 ; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là H;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

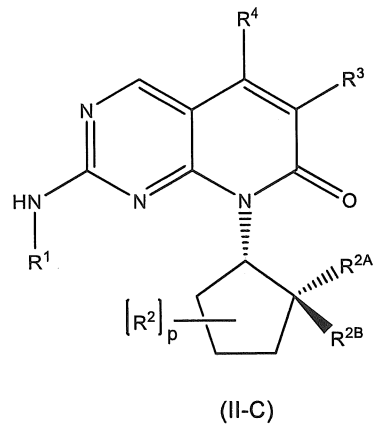
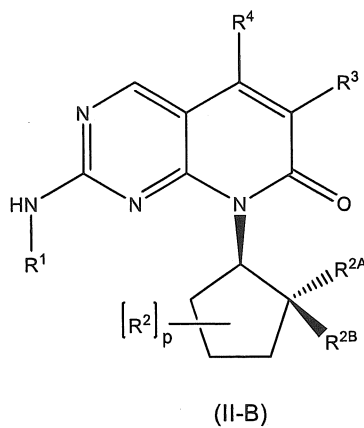
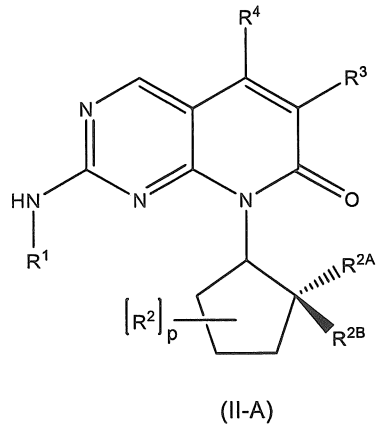
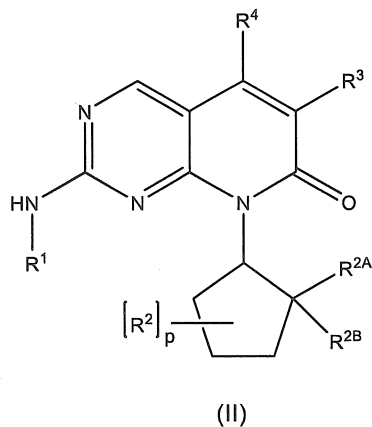
R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 , trong đó R^7 là CH_3 ; hoặc

R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$, trong đó R^8 là H hoặc CH_3 và R^9 là CH_3 ; và

R^6 không có mặt.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) hoặc (II-C):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và p được định nghĩa như cho công thức (I).

Các phương án được mô tả ở đây cho công thức (I) về R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và p cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C) ở mức độ đảm bảo tính phù hợp.

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C), hoặc muối được dung của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 ;

p là 0 và R^2 không có mặt; hoặc

p là 1 hoặc 2, và mỗi R^2 độc lập là F, OH hoặc CH_3 ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 ;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R^6 ;

p là 0 và R^2 không có mặt; R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 ;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 , với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), (II-A), (II-B) và (II-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 ;

R^6 không có mặt; và

R^7 là CH_3 .

Theo các phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (II-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} là H hoặc OH và R^{2B} là H hoặc CH_3 ; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là H;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

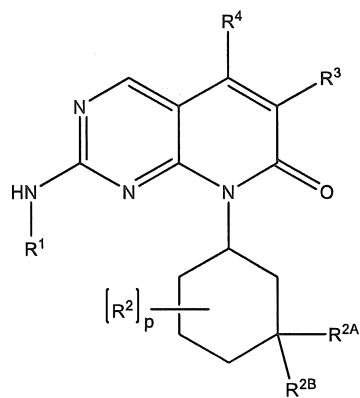
R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 , trong đó R^7 là CH_3 ; hoặc

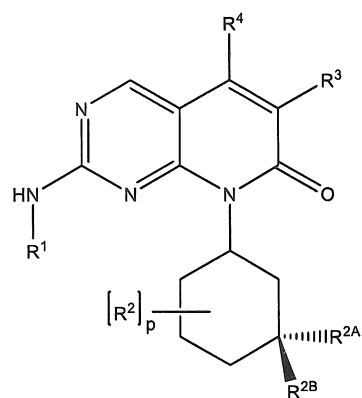
R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$, trong đó R^8 là H hoặc CH_3 và R^9 là CH_3 ; và

R^6 không có mặt.

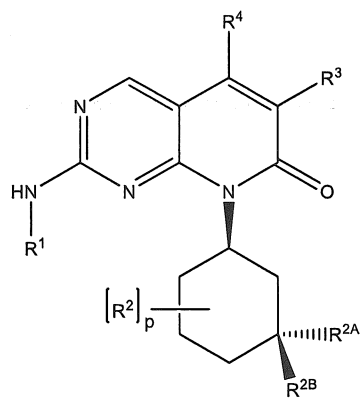
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) hoặc (III-C):



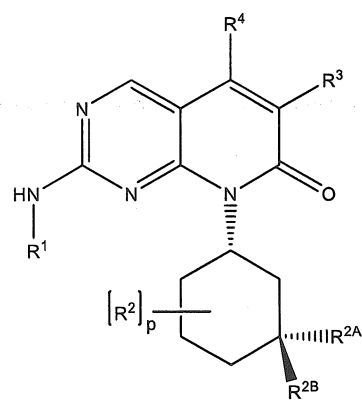
(III)



(III-A)



(III-B)



(III-C)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và p được định nghĩa như cho công thức (I).

Các phương án được mô tả ở đây cho công thức (I) về R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 và p cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) và (III-C) tới mức độ chúng là phù hợp.

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) và (III-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) và (III-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 ;

p là 0 và R^2 không có mặt; hoặc

p là 1 hoặc 2, và mỗi R^2 độc lập là F, OH hoặc CH_3 ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C₁-C₄ alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C₁-C₄ floalkyl; hoặc

R^3 là C₁-C₂ floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR⁸R⁹;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH₃;

R^7 là C₁-C₄ alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) và (III-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R^6 ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C₁-C₄ alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 ;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (II-A), (III-B) và (III-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) và (III-C), hoặc muối dược dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 , với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III), (III-A), (III-B) và (III-C), hoặc muối dược dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

p là 0 và R^2 không có mặt;

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

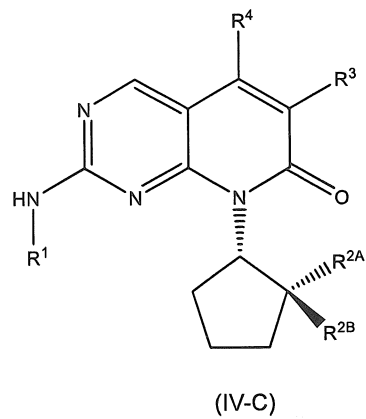
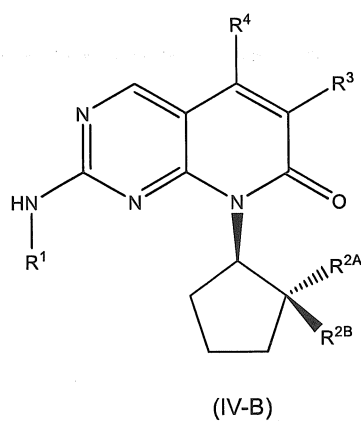
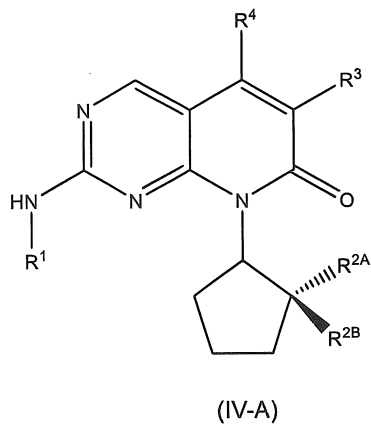
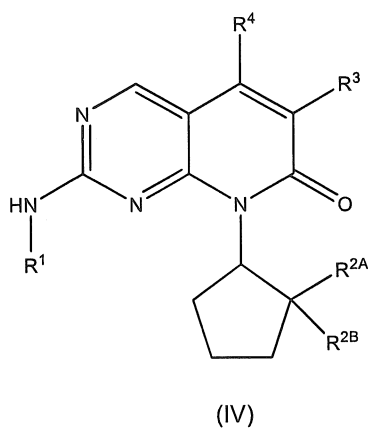
R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

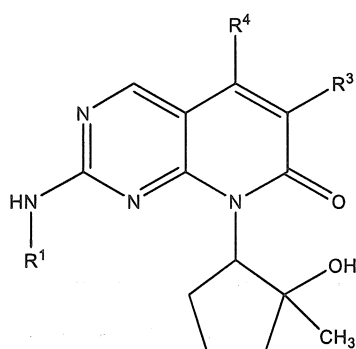
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) hoặc (IV-C):



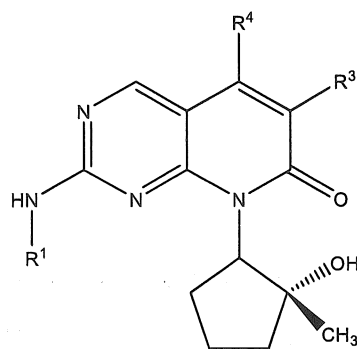
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 được định nghĩa như cho công thức (I).

Các phương án được mô tả ở đây cho công thức (I) về R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C) tới mức độ chúng là phù hợp.

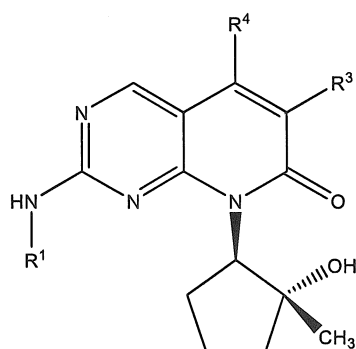
Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C) có cấu trúc:



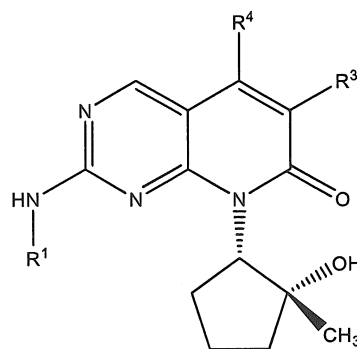
(iv)



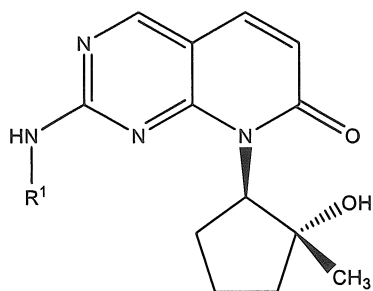
(iv-a)



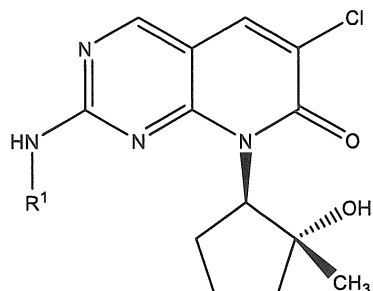
(iv-b)



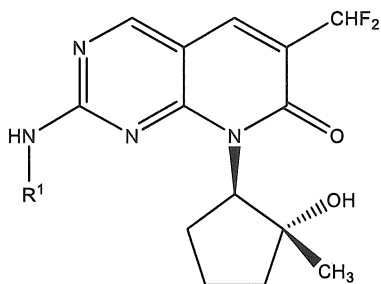
(iv-c)



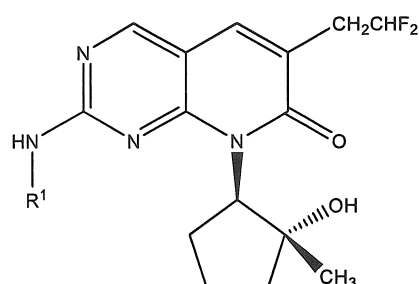
(iv-d)



(iv-e)



(iv-f)



(iv-g)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 được định nghĩa như cho công thức (I).

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1-C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 floalkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 floalkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl và C_1-C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1-C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1-C_2 floalkyl; R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1-C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1-C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 , với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV), (IV-A), (IV-B) và (IV-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 ;

R^6 không có mặt; và

R^7 là CH_3 .

Theo các phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (IV-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{2A} là H hoặc OH và R^{2B} là H hoặc CH_3 ; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là H;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 , trong đó R^7 là CH_3 ; hoặc

R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$, trong đó R^8 là H hoặc CH_3 và R^9 là CH_3 ; và

R^6 không có mặt.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (iv), (iv-a), (iv-b) hoặc (iv-c), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 , trong đó R^7 là CH_3 ; hoặc

R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$, trong đó R^8 là H hoặc CH_3 và R^9 là CH_3 ; và

R^6 không có mặt.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (iv-f) hoặc (iv-g), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

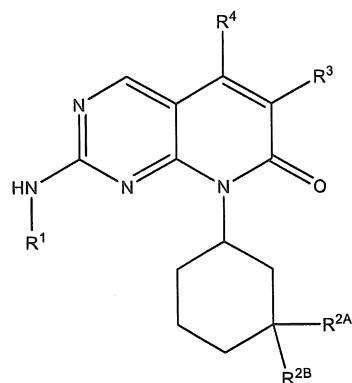
R^1 là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{5A} là SO_2R^7 , trong đó R^7 là CH_3 ; hoặc

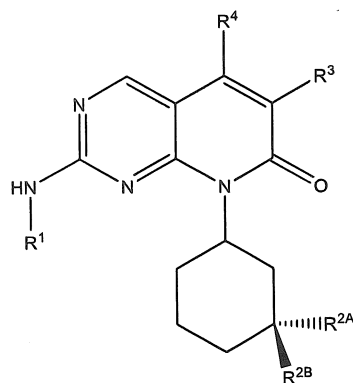
R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$, trong đó R^8 là H hoặc CH_3 và R^9 là CH_3 ; và

R^6 không có mặt.

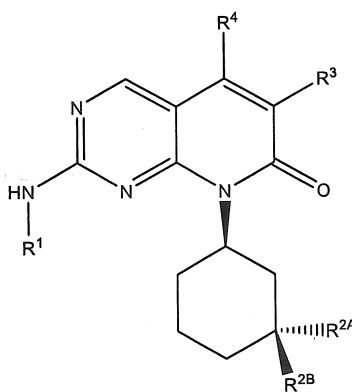
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) hoặc (V-C):



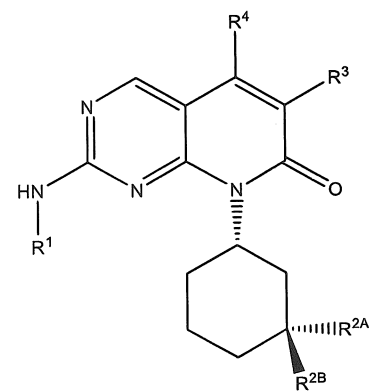
(V)



(V-A)



(V-B)

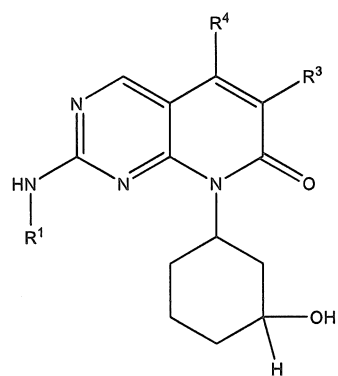


(V-C)

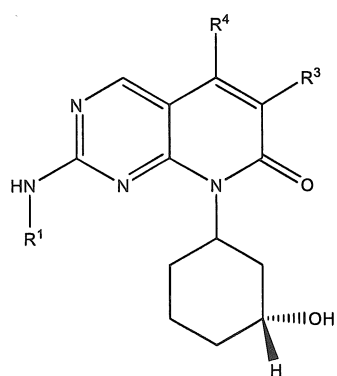
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 được định nghĩa như cho công thức (I).

Các phương án được mô tả ở đây cho công thức (I) về R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C) tới mức độ chúng là phù hợp.

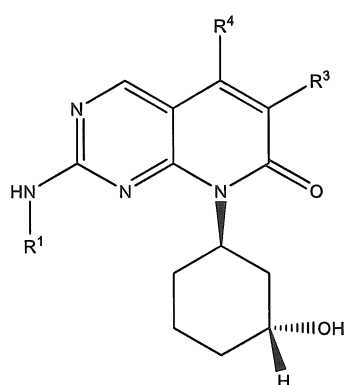
Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C) có cấu trúc:



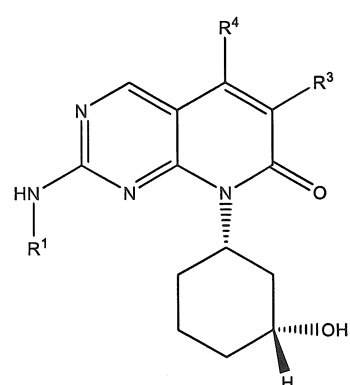
(v)



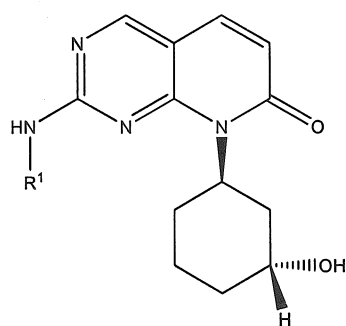
(v-a)



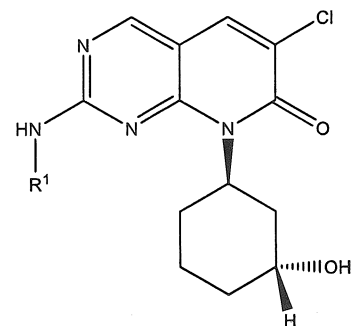
(v-b)



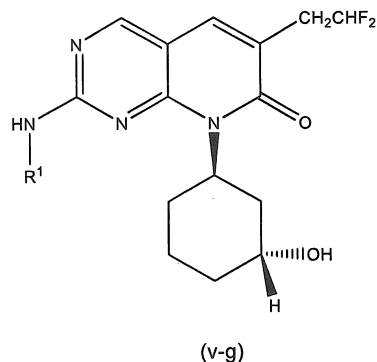
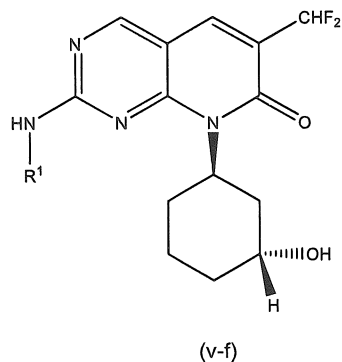
(v-c)



(v-d)



(v-e)



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 được định nghĩa như cho công thức (I).

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 3-10 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 ;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} ; hoặc

R^1 là gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng được thế bằng R^{5A} , trong đó gốc dị vòng có 5-6 nguyên tử vòng này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc hai R^6 ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt; hoặc

mỗi R^6 độc lập là F hoặc CH_3 ;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidinyl, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 , với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), (V-A), (V-B) và (V-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^1 là piperidiny, ưu tiên là piperidin-4-yl, được thế ở N^1 bằng R^{5A} ;

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

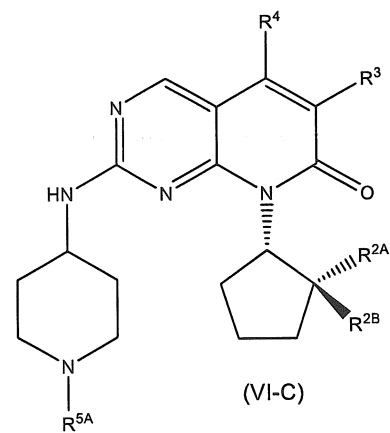
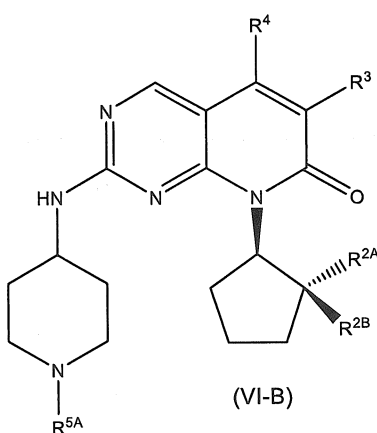
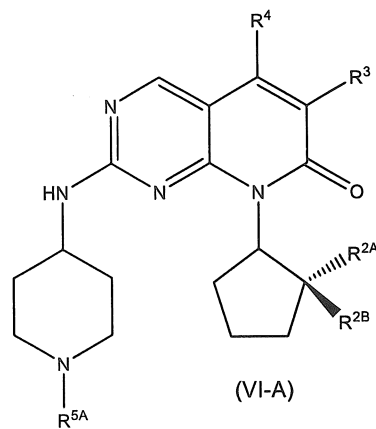
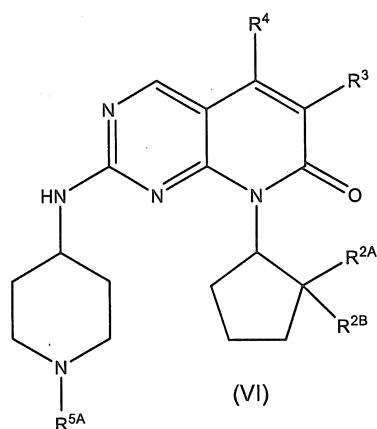
R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^6 không có mặt;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), (VI-A), (VI-B) hoặc (VI-C):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^7 , R^8 và R^9 được định nghĩa như cho công thức (I).

Các phương án được mô tả ở đây cho công thức (I) về R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (VI), (VI-A), (VI-B) và (VI-C) đến mức độ mà chúng là phù hợp.

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), (VI-A), (VI-B) và (VI-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), (VI-A), (VI-B) và (VI-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 floalkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl và C_1 - C_4 floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^7 là C_1 - C_4 alkyl; hoặc

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl; hoặc

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), (VI-A), (VI-B) và (VI-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), (VI-A), (VI-B) và (VI-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (VI-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} là H hoặc OH và R^{2B} là H hoặc CH_3 ; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là H;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H; và

R^{5A} là SO_2R^7 , trong đó R^7 là CH_3 ; hoặc

R^{5A} là $SO_2NR^8R^9$, trong đó R^8 là H hoặc CH_3 và R^9 là CH_3 .

Theo các phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (VI-B), hoặc muối được dụng của chúng, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là H; hoặc

R^{2A} là OH và R^{2B} là CH_3 ; hoặc

R^{2A} là H và R^{2B} là CH_3 ;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl; hoặc

R^3 là C_1 - C_2 floalkyl; hoặc

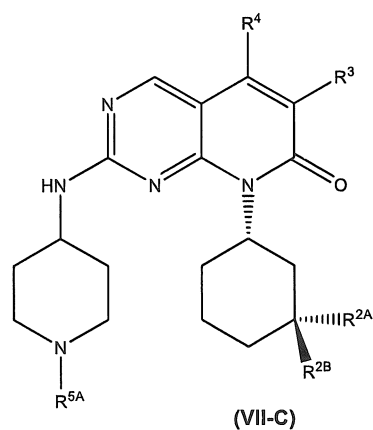
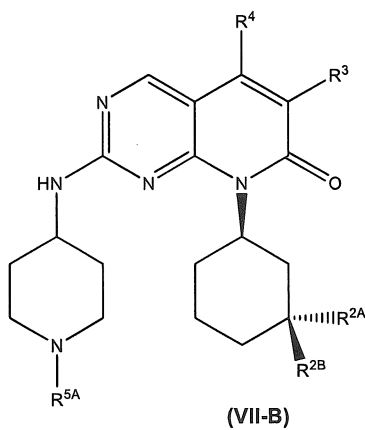
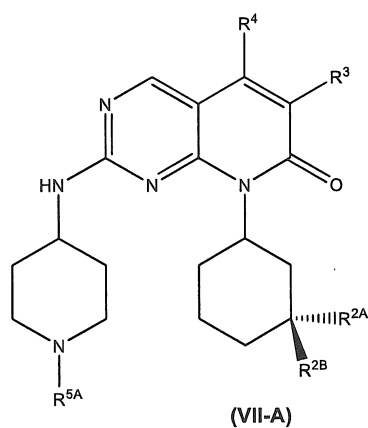
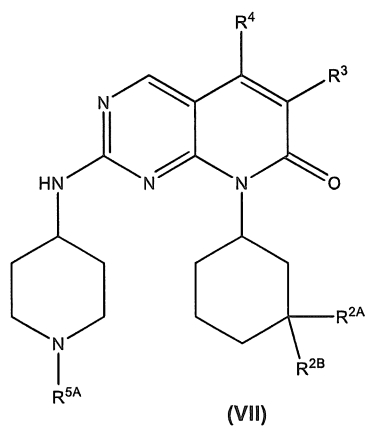
R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H; và

R^{5A} là SO_2R^7 ; và

R^7 là CH_3 .

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII), (VII-A), (VII-B) hoặc (VII-C):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^7 , R^8 và R^9 được định nghĩa như cho công thức (I).

Các phương án được mô tả ở đây cho hợp chất (I) về R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^7 , R^8 và R^9 cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (VII), (VII-A), (VII-B) và (VII-C) đến mức độ mà chúng là phù hợp.

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII), (VII-A), (VII-B) và (VII-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C₁-C₄ alkyl;

R^3 là H, F, Cl, C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^4 là H;

R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR⁸R⁹;

R^7 là C₁-C₄ alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl.

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII), (VII-A), (VII-B) và (VII-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C₁-C₄ alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ floalkyl, trong đó C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ floalkyl này tùy ý được thế bằng OH; hoặc

R^3 là C₁-C₄ floalkyl; hoặc

R^3 là C₁-C₂ floalkyl; hoặc

R^3 là CF₂H hoặc CH₂CF₂H;

R^4 là H;

R^{5A} là SO₂R⁷ hoặc SO₂NR⁸R⁹;

R^7 là C₁-C₄ alkyl; hoặc

R^7 là CH₃; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl; hoặc

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII), (VII-A), (VII-B) và (VII-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo các phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VII), (VII-A), (VII-B) và (VII-C), hoặc muối được dụng của nó, có hai hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau:

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và gốc kia là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và gốc kia là CH_3 ;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

R^7 là CH_3 ; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

8-xyclopentyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

4-({6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1*R*,2*S*)-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)-*N*-metyl piperidin-1-sulfonamit;

(+)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(-)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(+)-6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(-)-6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

6-clo-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on; và

6-(diflometyl)-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

(-)-6-(diflometyl)-8-[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(+)-6-(diflometyl)-8-[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(8-xyclopentyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetonitril;

8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-2-{[1-(propan-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

6-amino-2-{[1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-8-xyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

8-xyclopentyl-6-etenyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

8-xyclopentyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(prop-2-en-1-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on; và

6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất được nêu làm ví dụ trong bảng 1, bao gồm các hợp chất của ví dụ 11-132 và 141-226 hoặc muối được dụng của nó. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 226 ở đây, hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất của sáng chế được tối ưu hóa về tính chọn lọc đối với CDK2 so với CDK1. Ưu tiên là, các hợp chất có tính chọn lọc đối với CDK2 cao ít nhất gấp 20 lần so với CDK1, và ưu tiên hơn là, các hợp chất có tính chọn lọc đối với CDK2 cao gấp ít nhất gấp 30 lần so với CDK1. Các hợp chất của sáng chế cũng được tối ưu hóa để tăng cường các tính chất hóa lý, như tính tan trong nước cao và mức thanh thải thấp ở các mẫu vi thể gan người (HLM - human liver microsome).

"Dược phẩm" được dùng để chỉ hỗn hợp một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, hoặc solvat, hydrat hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng làm hoạt chất, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hai hoặc nhiều tá dược và/hoặc chất mang dược dụng. Theo các phương án khác, dược phẩm còn bao gồm ít nhất một tác nhân chống ung thư khác.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hai hoặc nhiều tá dược và/hoặc chất mang dược dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa ít nhất một tác nhân chống ung thư khác hoặc tác nhân làm thuyên giảm. Theo một số phương án như vậy, ít nhất một tác nhân khác là tác nhân chống ung thư như được mô tả dưới đây. Theo một số phương án như vậy, tổ hợp này tạo ra tác dụng chống ung thư theo cách cộng tác dụng, hoặc cao hơn cộng tác dụng, hoặc hiệp trợ.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự phát triển tế bào không bình thường cho đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng lượng có tác dụng chữa bệnh hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự phát triển tế bào không bình thường cho đối tượng cần điều trị, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một lượng tác nhân chữa bệnh bổ sung (ví dụ, tác nhân chống ung thư), những lượng này cùng nhau tạo ra tác dụng điều trị sự phát triển tế bào không bình thường.

Theo các phương án thường gặp về các phương pháp được nêu ở đây, sự phát triển tế bào không bình thường là bệnh ung thư. Các hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng các tác nhân riêng rẽ, hoặc có thể được cung cấp kết hợp với các tác nhân chống ung thư khác, đặc biệt là các tác nhân chăm sóc tiêu chuẩn thích hợp cho bệnh ung thư cụ thể.

Theo một số phương án, các phương pháp được nêu tạo ra một hoặc nhiều tác dụng dưới đây: (1) ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư; (2) ức chế sự xâm lấn của tế bào ung thư; (3) gây ra sự chết tế bào ung thư theo chương trình; (4) ức chế sự di căn tế bào ung thư; hoặc (5) ức chế sự tạo mạch.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn do CDK2, CDK4 và/hoặc CDK6 làm trung gian cho đối tượng, như một số bệnh ung thư, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng có tác dụng điều trị rối loạn này.

Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các tham chiếu ở đây đến các hợp chất của sáng chế thì cũng tham chiếu đến cả các muối, solvat, hydrat và phức chất của chúng, và đến các solvat, hydrat và phức chất của các muối của chúng, gồm cả các chất đa hình, các chất đồng phân lập thể, và các dạng được dán nhãn đồng vị của chúng.

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở dạng các muối được dụng như, ví dụ, các muối cộng axit và các muối cộng bazơ của các hợp chất có một trong số các công thức được nêu ở đây. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” được dùng để chỉ các muối mà giữ được các tính chất và hiệu quả sinh học của hợp chất gốc. Cụm từ “(các) muối được dụng”, như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ ra khác, gồm các muối của các nhóm bazơ hoặc axit mà có thể có mặt trong các hợp chất có các công thức được nêu ở đây.

Ví dụ, các hợp chất của sáng chế mà có bản chất bazơ thì có khả năng tạo ra rất nhiều loại muối bằng các axit hữu cơ và vô cơ khác nhau. Mặc dù các muối như vậy là được dụng để dùng cho động vật, thường mong muốn trong thực tiễn để tách từ đầu hợp chất theo sáng chế từ hỗn hợp phản ứng là muối không được dụng và sau đó đơn thuần chuyển hóa chất cuối thành bazơ tự do bằng cách xử lý với chất phản ứng kiềm và sau đó chuyển hóa bazơ tự do cuối thành muối cộng axit được dụng. Các muối cộng axit của các hợp chất bazơ theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất bazơ này bằng lượng về cơ bản tương đương với khoáng chất hoặc axit hữu cơ môi trường dung môi chứa nước đã chọn hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp, như metanol hoặc etanol. Làm bay hơi dung môi thu được muối mong muốn ở dạng rắn. Muối của axit

mong muốn cũng có thể được kết từ từ dung dịch của bazơ tự do trong dung môi hữu cơ bằng cách thêm khoáng hoặc axit hữu cơ thích hợp vào dung dịch.

Các axit có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng axit được dùng của các hợp chất bazơ như vậy là các axit tạo ra các muối cộng axit không độc, tức là, các muối chứa các anion được dùng, như các muối hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, axit phosphat, isonicotinat, axetat, lactat, salixylat, xitrat, axit xitrat, tartrat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, suxinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat và pamoat [tức là, 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphtoat)].

Các ví dụ về các muối gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axetat, acrylat, benzensulfonat, benzoat (như clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, và metoxybenzoat), bicacbonat, bisulfat, bisulfit, bitartrat, borat, bromua, butyn-1,4-dioat, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, caproat, caprylat, clavulanat, xitrat, decanoat, dihydroclorua, dihydrogenphosphat, edetat, edislyat, estolat, esylat, etylsuxinat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycollylarsanilat, heptanoat, hexyn-1,6-dioat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, γ -hydroxybutyrat, iodua, isobutyrat, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metaphosphat, metan-sulfonat, metylsulfat, monohydrophosphat, mucat, napsylat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantothenat, phenylaxetat, phenylbutyrat, phenylpropionat, phtalat, phospat/diphosphat, polygalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pyrophosphat, pyrosulfat, salicylat, stearat, subaxetat, suberat, suxinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua và valerat.

Các ví dụ minh họa về các muối thích hợp gồm các muối hữu cơ được dẫn xuất từ các axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, các amin vòng và các amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba, như piperidin, morpholin và piperazin, và các muối vô cơ được dẫn xuất từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Các hợp chất của sáng chế mà gồm gốc bazơ, như nhóm amino, có thể tạo ra các muối được dụng bằng các axit amin khác nhau, ngoài các axit được đề cập trên đây.

Các hợp chất của sáng chế mà là axit trong tự nhiên có khả năng tạo thành muối bazơ với các cation được dụng khác nhau. Các ví dụ về các muối như vậy bao gồm muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, và đặc biệt là muối kali và natri. Các muối này đều được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường. Các bazơ hóa học mà được sử dụng làm các tác nhân phản ứng để điều chế các muối bazơ được dụng của sáng chế là các bazơ mà tạo thành các muối bazơ không độc bằng các hợp chất axit ở đây. Các muối này có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, bằng cách xử lý axit tự do bằng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, như amin (bậc nhất, bậc hai hoặc bậc ba), hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc các chất tương tự. Các muối này cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất axit tương ứng với dung dịch nước chứa các cation được lý, và sau đó làm bay hơi dung dịch thu được đến khô, tốt hơn là ở áp suất thấp. Theo cách khác, chúng có thể được điều chế bằng cách trộn các dung dịch rượu thấp của các hợp chất axit và alkoxit kim loại kiềm mong muốn cùng nhau, và sau đó bay cho hơi dung dịch thu được đến khô theo cách giống như trên. Trong mỗi trường hợp, tốt hơn nếu lượng tỷ lệ của các chất phản ứng được sử dụng nhằm đảm bảo phản ứng hoàn toàn và hiệu suất tối đa của sản phẩm cuối mong muốn.

Các bazơ hóa học mà có thể được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế các muối bazơ được dụng của các hợp chất theo sáng chế mà có bản chất axit là các bazơ tạo ra muối bazơ không độc với các hợp chất như vậy. Các muối bazơ không độc này gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối được tạo dẫn xuất từ các cation được dụng như cation kim loại kiềm (ví dụ, kali và natri) và các cation kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magie), các muối cộng amin tan trong nước hoặc amoni như N-metylglucamin- (meglumine), và alkanolamoni thấp và các muối bazơ khác của các amin hữu cơ được dụng.

Các muối hemi của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, các muối hemisulphat và hemicanxi.

Về các muối thích hợp, xem tài liệu Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Các phương pháp điều chế các muối dược dụng của các hợp chất của sáng chế là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các muối theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Muối dược dụng của các hợp chất của sáng chế có thể dễ dàng được điều chế bằng cách trộn các dung dịch hợp chất và bazơ hoặc axit cần thiết với nhau, một cách thích hợp. Muối này có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các hợp chất của sáng chế ở dạng bazơ tự do có chức bazơ có thể được chuyển hóa thành các muối cộng axit bằng cách xử lý bằng lượng dư tỷ lượng của axit thích hợp. Các muối cộng axit của các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển hóa lại thành bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng lượng dư tỷ lượng của bazơ thích hợp, như kali cacbonat hoặc natri hydroxit, thường với sự có mặt của dung môi trong nước, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° C đến 100° C. Dạng bazơ tự do có thể được tách bằng các biện pháp thông thường, như chiết bằng dung môi hữu cơ. Ngoài ra, các muối cộng axit của các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển hóa lẫn nhau bằng cách sử dụng các phương pháp dựa vào sự khác biệt về tính tan của các muối, tính dễ bay hơi hoặc tính axit của các axit, hoặc bằng cách xử lý bằng nhựa trao đổi ion được nạp thích hợp. Ví dụ, sự chuyển hóa lẫn nhau này có thể được thực hiện bằng cách thực hiện phản ứng của muối của các hợp chất của sáng chế với lượng dư tỷ lượng nhỏ của axit có pK thấp hơn axit của muối nguyên liệu. Chuyển hóa này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi được sử dụng làm môi trường cho quy trình. Những chuyển hóa lẫn nhau tương tự như vậy cũng có thể được thực hiện cho các muối cộng bazơ, thường là qua trung gian ở dạng bazơ tự do.

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở cả dạng không được solvat hóa và dạng được solvat hóa. Khi dung môi hoặc nước liên kết chặt chẽ, phức chất này sẽ có

hệ số tỷ lệ xác định độc lập với độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước liên kết yếu, như trong các solvat rãnh và các hợp chất hút ẩm, lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện làm khô. Trong những trường hợp như vậy, sẽ là không tỷ lệ. Thuật ngữ 'solvat' được sử dụng ở đây để chỉ một phức phân tử gồm hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dung, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được dùng khi dung môi này là nước. Các solvat được dung theo sáng chế gồm các hydrat và solvat, trong đó dung môi kết tinh có thể được thay thế đồng vị, ví dụ D₂O, d₆-axeton, d₆-DMSO.

Phạm vi của sáng chế cũng bao hàm các phức chất như clathrat, phức thể vùi chứa thuốc, trong đó, trái với solvat nêu trên, thuốc và chất chủ có mặt với lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Phạm vi của sáng chế cũng bao hàm các phức chất của thuốc chứa hai hoặc nhiều thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ, với lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Các phức chất thu được có thể được ion hóa, ion hóa một phần, hoặc không được ion hóa. Về các nhận xét về các phức chất như vậy, xem J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Sáng chế cũng đề xuất các tiền dược chất của các hợp chất có các công thức được nêu ở đây. Theo đó, một số dẫn xuất của các hợp chất của sáng chế mà bản thân chúng không có hoặc có hoạt tính dược lý thấp có thể, khi cho bệnh nhân dùng, được chuyển hóa thành các hợp chất của sáng chế, ví dụ, bằng quá trình phân cắt thủy phân. Các dẫn xuất như vậy được gọi là 'tiền dược chất'. Có thể xem thông tin về việc sử dụng các tiền dược chất trong 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các tiền dược chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách thay thế các chức thích hợp có ở các hợp chất của sáng chế bằng các gốc nhất định mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến như là 'các tiền gốc' như được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs" của H Bundgaard (Elsevier, 1985), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Một số ví dụ không giới hạn về các tiền dược chất theo sáng chế gồm:

(i) khi hợp chất chứa chức axit carboxylic ($-\text{COOH}$), là este của nó, ví dụ, thay thế hydro bằng $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyl}$;

(ii) khi hợp chất chứa chức rượu ($-\text{OH}$), là ete của nó, ví dụ, thay thế hydro bằng $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkanoyloxymetyl}$, hoặc bằng nhóm phosphat ete; và

(iii) khi hợp chất chứa chức amino bậc nhất hoặc bậc hai ($-\text{NH}_2$ hoặc $-\text{NHR}$ trong đó $\text{R} \neq \text{H}$), là amit của nó, ví dụ, thay thế một hoặc cả hai hydro bằng một nhóm không bền về mặt chuyển hóa thích hợp, như amit, carbamat, ure, phosphonat, sulfonat, v.v.

Có thể tìm thấy các ví dụ khác về các nhóm thay thế ở các ví dụ trên và các ví dụ về các loại tiền dược chất khác trong các tài liệu được đề cập trên đây.

Cuối cùng, bản thân một số hợp chất của sáng chế có thể có hoạt tính như là các tiền dược chất của các hợp chất khác các hợp chất của sáng chế.

Phạm vi của sáng chế còn bao hàm các sản phẩm chuyển hóa của các hợp chất có các công thức được mô tả ở đây, tức là các hợp chất được tạo ra *in vivo* khi cung cấp thuốc.

Các hợp chất có các công thức được nêu ở đây có thể có các nguyên tử cacbon không đối xứng. Các liên kết cacbon-cacbon của các hợp chất theo sáng chế có thể được ký hiệu bằng đường nét liền (——), hình nêm nét liền (▴), hoặc hình nêm nét đứt (▴▴▴▴▴▴▴▴). Việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng là để chỉ ra rằng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có (ví dụ các chất đồng phân đối ảnh cụ thể, các hỗn hợp triệt quang, v.v.) ở nguyên tử cacbon đó. Việc sử dụng hình nêm nét liền hoặc nét đứt để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng là để chỉ ra rằng chỉ có chất đồng phân lập thể này có mặt. Các hợp chất của sáng chế có thể chứa nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong các hợp chất này, việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng nhằm chỉ ra rằng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có và tâm lập thể được gắn vào. Ví dụ, trừ khi được chỉ định khác, dự định rằng các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh và chất đồng

phân không đối quang hoặc dưới dạng triệt quang và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất của sáng chế và việc sử dụng hình nêm nét liền hoặc hình nêm nét đứt để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong cùng hợp chất nhằm chỉ ra rằng có mặt hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Các hợp chất của sáng chế mà có tâm không đối xứng có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể, như các chất triệt quang, các chất đồng phân đối ảnh, hoặc các chất đồng phân không đối quang.

Các chất đồng phân lập thể của các hợp chất có các công thức ở đây có thể gồm các chất đồng phân cis và trans, chất đồng phân quang học như chất đồng phân đối ảnh (R) và (S), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quay, chất đồng phân atrop, chất đồng phân cấu dạng, và chất đồng phân hổ biến của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất thể hiện nhiều hơn một loại đồng phân; và hỗn hợp của chúng (như các cặp triệt quang và cặp chất đồng phân không đối quang).

Phạm vi của sáng chế cũng bao hàm các muối cộng axit hoặc cộng bazơ, trong đó ion trái dấu có hoạt tính quang học, ví dụ, d-lactat hoặc l-lysin, hoặc dạng triệt quang, ví dụ, dl-tartrat hoặc dl-arginin.

Khi chất triệt quang bất kỳ kết tinh, có thể có hai loại tinh thể khác nhau. Loại thứ nhất là hợp chất triệt quang (chất triệt quang thực sự) được đề cập trên đây, trong đó một dạng tinh thể đồng nhất được tạo ra chứa cả hai chất đồng phân đối ảnh với lượng đẳng mol. Loại thứ hai là hỗn hợp racemic hoặc khối kết, trong đó hai dạng tinh thể được tạo ra với lượng đẳng mol, mỗi dạng bao gồm chỉ một chất đồng phân đối ảnh.

Các hợp chất của sáng chế có thể có đồng phân hổ biến và đồng phân cấu trúc. Ví dụ, các hợp chất có thể tồn tại ở vài dạng tautome, gồm cả dạng enol và imin, và dạng keto và enamín và các chất đồng phân hình học và các hỗn hợp của chúng. Tất cả các dạng tautome này đều nằm trong phạm vi của các hợp chất của sáng chế. Các tautome tồn tại ở dạng các hỗn hợp của một tập hợp tautome trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường là một tautome chiếm số lượng chủ yếu. Dù chỉ một chất đồng phân hổ biến có thể được

mô tả, sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân hỗn hợp của các hợp chất có các công thức được nêu.

Ngoài ra, một số trong số các hợp chất của sáng chế có thể tạo ra các chất đồng phân atrop (ví dụ, các biaryl được thế). Các chất đồng phân atrop là các chất đồng phân lập thể cấu dạng mà xuất hiện khi việc quay quanh liên kết đơn trong phân tử bị ngăn cản, hoặc làm chậm đáng kể, do các tương tác về mặt không gian với các phần khác của phân tử và các phần tử thay thế ở cả hai đầu của liên kết đơn là không đối xứng. Sự chuyển hóa lẫn nhau giữa các chất đồng phân atrop là đủ chậm để cho phép tách và phân lập trong điều kiện định trước. Rào năng lượng đối với quá trình triệt quang do nhiệt có thể được xác định sự cản trở về không gian đối với sự quay tự do của một hoặc nhiều liên kết tạo trục không đối xứng.

Khi hợp chất của sáng chế chứa nhóm alkenyl hoặc alkenylen, có thể có các chất đồng phân hình học cis/trans (hoặc Z/E). Các chất đồng phân cis/trans có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt bao gồm quá trình tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết về mặt quang học thích hợp hoặc phân giải chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng cao áp bất đối xứng (HPLC) hoặc sắc ký siêu tới hạn (SFC).

Cách khác, chất triệt quang (hoặc tiền chất triệt quang) có thể được phản ứng với hợp chất có hoạt tính quang học thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp trong đó hợp chất chứa gốc axit hoặc bazơ, phản ứng với axit hoặc bazơ như axit tartríc hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang được chuyển hóa thành (các) chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất không đối xứng của sáng chế (và tiền chất không đối xứng của chúng) có thể thu được ở dạng giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng phương

pháp sắc ký, thường là HPLC, trên nhựa bất đối với pha động gồm có hydrocarbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa từ isopropanol với lượng từ 0 đến 50%, thường từ 2 đến 20%, và alkylamin với lượng từ 0 đến 5%, thường là 0,1%. Nồng độ sản phẩm giải hấp tạo ra hỗn hợp chất lượng cao.

Các khối kết hóa lập thể có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này; xem, ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Độ tinh khiết về chất đồng phân đối ảnh của các hợp chất được mô tả ở đây có thể được biểu thị theo lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee - enantiomeric excess), mà chỉ ra mức mà một mẫu chứa một chất đồng phân đối ảnh với lượng lớn hơn so với chất kia. Hỗn hợp triệt quang có ee là 0%, trong khi chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ hoàn toàn tinh khiết tinh khiết có ee là 100%. Tương tự, độ tinh khiết về chất đồng phân không đối quang có thể được biểu thị theo lượng dư chất đồng phân không đối quang (de - diastereomeric excess).

Sáng chế cũng bao gồm cả các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị, chúng giống với các hợp chất có một trong số các công thức được nêu, nhưng thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên.

Các hợp chất của sáng chế được đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả ở đây bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng.

Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được kết hợp vào, là hữu dụng trong các thử nghiệm

phân phối thuốc và/hoặc chất đến mô. Các đồng vị được triti hóa, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , được đặc biệt ưu tiên do dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, sự thể bằng đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể mang lại các hiệu quả chữa bệnh nhất định nhờ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, chu kỳ bán hủy in vivo tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, các hợp chất được gắn nhãn đồng vị của sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình được bộc lộ trong các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ điều chế dưới đây, bằng cách thay thế một tác nhân phản ứng được dán nhãn đồng vị cho tác nhân phản ứng không được gắn nhãn đồng vị.

Các hợp chất theo sáng chế được định hướng để dùng trong dược phẩm có thể được dùng ở dạng sản phẩm tinh thể hoặc vô định hình, hoặc hỗn hợp của chúng. Chúng có thể thu được, ví dụ, ở dạng bánh rắn, bột hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, làm đông khô, sấy phun hoặc làm khô nhờ bay hơi. Việc làm khô nhờ tần số vi sóng hoặc tần số vô tuyến có thể được sử dụng cho mục đích này.

Các sử dụng và các phương pháp trị liệu

Sáng chế còn mô tả các sử dụng và các phương pháp trị liệu bao gồm việc cung cấp các hợp chất của sáng chế, hoặc các muối dược dụng của chúng, độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân chữa bệnh khác hoặc các tác nhân làm thuyên giảm.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự phát triển tế bào không bình thường cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng lượng có tác dụng chữa bệnh hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án thường gặp, sự phát triển tế bào không bình thường là bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một lượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một lượng tác nhân chống ung thư khác, những lượng này cùng nhau tạo ra tác dụng điều trị bệnh ung thư này.

Các hợp chất của sáng chế gồm các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng có tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế sự xâm lấn của tế bào ung thư cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng có tác dụng ức chế sự xâm lấn của tế bào.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp gây ra sự chết tế bào theo chương trình ở các tế bào ung thư cho đối tượng, bao gồm việc cung cấp cho đối tượng hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng có tác dụng gây ra sự chết tế bào theo chương trình.

Theo các phương án thường gặp về các phương pháp được nêu ở đây, sự phát triển tế bào không bình thường là bệnh ung thư có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2. Theo một số phương án về các phương pháp được nêu ở đây, đối tượng được xác định là mắc bệnh ung thư có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Theo các phương án thường gặp về các phương pháp được nêu ở đây, sự phát triển tế bào không bình thường là bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư này được chọn từ nhóm gồm có bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi (gồm NSCLC, SCLC, bệnh ung thư tuyến hoặc canxinom tế bào vảy), bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận (gồm cả RCC), bệnh ung thư gan (gồm cả HCC), bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư tuyến giáp. Theo các phương án khác về các phương pháp được nêu ở đây, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư dạ dày. Theo một số phương án như vậy, bệnh ung thư có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh ung thư

vú và bệnh ung thư buồng trứng. Theo một số phương án như vậy, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú hoặc bệnh ung thư buồng trứng có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2. Theo một số phương án như vậy, bệnh ung thư là (a) bệnh ung thư vú hoặc bệnh ung thư buồng trứng; (b) có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức cyclin E1 (CCNE1) hoặc cyclin E2 (CCNE2); hoặc (c) cả (a) và (b).

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư buồng trứng. Theo một số phương án như vậy, bệnh ung thư buồng trứng có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Theo các phương án khác, bệnh ung thư là bệnh ung thư vú, gồm, ví dụ, bệnh ung thư vú dương tính ER/dương tính HR, bệnh ung thư vú âm tính HER2; bệnh ung thư vú dương tính ER/dương tính HR, bệnh ung thư vú dương tính HER2; bệnh ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính (TNBC); hoặc bệnh ung thư vú viêm. Theo một số phương án, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú kháng nội tiết, bệnh ung thư vú kháng trastuzumab, hoặc bệnh ung thư vú có tính kháng tập nhiễm hoặc kháng từ đầu đối với sự ức chế CDK4/CDK6. Theo một số phương án, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú di căn hoặc mới di căn. Theo một số phương án trong số mỗi phương án nêu trên, bệnh ung thư vú có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước một. Theo các phương án khác, hợp chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước hai (hoặc bước sau nữa). Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước hai (hoặc bước sau nữa) sau khi điều trị bằng tác nhân chữa bệnh nội tiết và/hoặc chất ức chế CDK4/CDK6. Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước hai (hoặc bước sau nữa) sau khi điều trị bằng tác nhân chữa bệnh nội tiết. Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước hai (hoặc bước sau nữa) sau khi điều trị bằng chất ức chế CDK4/CDK6. Theo một số phương án, hợp chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước hai (hoặc bước sau nữa) sau khi điều trị bằng một hoặc nhiều chế độ hóa trị liệu, ví dụ, gồm các tác nhân taxan hoặc platin. Theo một số phương án, hợp

chất của sáng chế được cung cấp ở dạng liệu pháp bước hai (hoặc bước sau nữa) sau khi điều trị bằng các tác nhân hướng đích HER2, ví dụ, trastuzumab. Thuật ngữ "lượng có tác dụng chữa bệnh", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ lượng hợp chất được dùng mà sẽ làm giảm đến một chừng mực nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn được điều trị. Về điều trị bệnh ung thư, lượng có tác dụng chữa bệnh được dùng để chỉ lượng mà có tác dụng (1) làm giảm kích thước khối u, (2) ức chế (tức là, làm chậm ở một mức độ nào đó, tốt hơn nếu làm dừng hẳn) sự di căn khối u, (3) ức chế ở một mức độ nào đó (tức là, làm chậm ở một mức độ nào đó, tốt hơn nếu làm dừng hẳn) sự phát triển của khối u hoặc sự xâm lấn của khối u, và/hoặc (4) giảm nhẹ đến một mức độ nào đó (hoặc tốt hơn nếu loại trừ) một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc triệu chứng đi kèm với bệnh ung thư.

Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" được dùng để chỉ người hoặc động vật. Theo một số phương án được ưu tiên, đối tượng là người.

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ ra khác đi, có nghĩa là làm đảo ngược, làm thuyên giảm, ức chế sự phát triển của, hoặc phòng ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý mà thuật ngữ này áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng như vậy. Thuật ngữ "việc điều trị", như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ ra khác, được dùng để chỉ hành động điều trị theo nghĩa "điều trị" được định nghĩa ngay trên đây. Thuật ngữ "điều trị" còn bao hàm việc điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật và trước phẫu thuật cho đối tượng.

Các thuật ngữ "sự phát triển tế bào không bình thường" và "rối loạn tăng sinh quá mức" được sử dụng thay thế nhau trong đơn.

"Tình trạng phát triển bất thường của tế bào", như được sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, được dùng để chỉ sự phát triển của tế bào mà không theo các cơ chế điều tiết bình thường (ví dụ, không có sự ức chế tiếp xúc). Sự phát triển tế bào không bình thường có thể lành tính (không phải ung thư), hoặc ác tính (ung thư).

Sự phát triển tế bào không bình thường gồm sự phát triển không bình thường của: (1) các tế bào khối u (các khối u) mà biểu hiện CDK2 ở mức cao; (2) các khối u mà tăng sinh do sự hoạt hóa CDK2 bất thường; (3) các khối u có đặc trưng là có sự sao chép

hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2; và (4) các khối u kháng các liệu pháp nội tiết, các chất đối kháng HER2 hoặc sự ức chế CDK4/6.

Thuật ngữ “tác nhân chống ung thư khác”, như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ một hoặc nhiều tác nhân chữa bệnh bất kỳ, khác hợp chất của sáng chế, mà được sử dụng hoặc có thể được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, như các tác nhân thuộc các nhóm sau: các chất ức chế gián phân, các tác nhân alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các chất kháng sinh chống khối u, các chất ức chế topoisomera I và II, các alkaloid thực vật, các tác nhân hormone và các chất đối kháng, các chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chiều xạ, các chất ức chế các protein tyrosin kinaza và/hoặc các serin/threonin kinaza, các chất ức chế chu trình tế, các chất cải biến đáp ứng sinh học, các chất ức chế enzym, các oligonucleotit hoặc dẫn xuất của oligonucleotit đối nghĩa, các chất độc tế bào, và các tác nhân miễn dịch ung thư.

Như được sử dụng ở đây “bệnh ung thư” được dùng để chỉ khối u hoặc sự phát triển xâm lấn và/hoặc ác tính bất kỳ do sự phát triển tế bào không bình thường gây ra. Bệnh ung thư gồm các khối u rắn được nêu tên theo loại tế bào tạo ra chúng, bệnh ung thư máu, tủy xương, hoặc hệ bạch huyết. Các ví dụ về các khối u rắn gồm các sarcoma và các carcinom. Các bệnh ung thư máu gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu, u bạch huyết và u tủy. Bệnh ung thư còn gồm bệnh ung thư nguyên phát bắt nguồn từ một vị trí cụ thể trong cơ thể, bệnh ung thư di căn mà lan truyền từ nơi nó phát sinh đến các phần khác của cơ thể, bệnh tái phát từ bệnh ung thư nguyên phát ban đầu sau khi thuyên giảm, và bệnh ung thư nguyên phát thứ hai mà là một bệnh ung thư nguyên phát mới ở một người có tiền sử mắc bệnh ung thư trước thuộc loại khác với bệnh ung thư sau.

Theo một số phương án về các phương pháp được nêu ở đây, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư dạ dày. Theo một số phương án như vậy, bệnh ung thư có đặc trưng là có sự sao chép hoặc biểu hiện quá mức của CCNE1 và/hoặc CCNE2.

Chế độ và dạng liều lượng

Việc cung cấp các hợp chất của sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ có khả năng phân phối các hợp chất đến vị trí tác động. Các phương pháp này gồm dùng đường miệng, trong tá tràng, tiêm truyền ngoài đường tiêu hóa (gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), cục bộ, và trực tràng.

Chế độ liều có thể được điều chỉnh để mang lại đáp ứng mong muốn tối ưu. Ví dụ, liều bolus đơn có thể được sử dụng, một số liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều có thể được giảm hoặc tăng từng phần khi được chỉ định trong tình huống điều trị khẩn cấp. Đặc biệt có lợi khi bào chế các chế phẩm gốc thành dạng đơn vị liều để dễ sử dụng và đồng nhất về liều lượng. Dạng đơn vị liều như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt theo cách tự nhiên thích hợp ở dạng liều lượng đơn vị cho đối tượng động vật có vú cần được điều trị; mỗi một đơn vị chứa một lượng xác định trước hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được dùng cần thiết. Mô tả về các dạng đơn vị liều theo sáng chế được tuyên bố bởi và phụ thuộc trực tiếp vào (a) đặc tính duy nhất của tác nhân hóa trị liệu và tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa cụ thể cần đạt được, và (b) các hạn chế vốn có đã biết của hợp chất để dùng làm hợp chất có hoạt tính để điều trị cho các cá nhân mắc cảm.

Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ, trên cơ sở nội dung được nêu ở đây, thấy rằng chế độ liều lượng và liều lượng được điều chỉnh theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực chữa bệnh. Tức là liều lượng tối đa có thể dung nạp có thể được xác định dễ dàng, và lượng hữu hiệu tạo ra tác dụng chữa bệnh nhận biết được cho bệnh nhân cũng có thể được xác định, theo những yêu cầu về thời gian cung cấp mỗi tác nhân để tạo ra tác dụng chữa bệnh nhận biết được cho bệnh nhân. Theo đó, trong khi một số chế độ cung cấp và liều lượng nhất định được nêu làm ví dụ ở đây, các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi của chế độ cung cấp và liều lượng mà có thể được cung cấp cho bệnh nhân khi thực hiện sáng chế.

Cần lưu ý rằng các giá trị liều lượng có thể thay đổi theo loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần làm thuyên giảm, và có thể bao gồm liều đơn hoặc liều đa. Cũng cần phải hiểu rằng đối với mỗi đối tượng cụ thể, chế độ liều đặc trưng cần phải

được điều chỉnh theo thời gian tùy thuộc vào nhu cầu cá nhân và quyết định chuyên môn của người cho sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng chế phẩm, và khoảng liều lượng nêu trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích ví dụ và không nhằm giới hạn phạm vi hoặc thực tiễn của chế phẩm được bảo hộ. Ví dụ, các liều có thể được điều chỉnh dựa trên các thông số được động hoặc được lực, mà có thể bao gồm các hiệu quả lâm sàng như hiệu quả gây độc và/hoặc các giá trị phòng thí nghiệm. Do đó, phạm vi của sáng chế bao hàm cả chế độ tăng liều lượng ở mỗi bệnh nhân theo sự xác định của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc xác định chế độ liều và liều lượng thích hợp để cung cấp tác nhân hóa trị liệu là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết xác định trên cơ sở thông tin được nêu ở đây.

Lượng hợp chất của sáng chế được dùng phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, độ nặng của chứng rối loạn hoặc tình trạng, tỷ lệ dùng, việc dùng hợp chất và sự cân nhắc của bác sĩ kê đơn. Tuy nhiên, liều dùng hiệu quả là trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 100 mg trên kg thể trọng trên ngày, ưu tiên là khoảng 1 đến khoảng 35 mg/kg/ngày, ở dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ. Đối với người 70 kg, lượng dùng có thể đến khoảng 0,05 đến khoảng 7 g/ngày, ưu tiên là khoảng 0,1 đến khoảng 2,5 g/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều dưới giới hạn dưới của khoảng liều trên đây có thể đã quá đủ, trong khi trong các trường hợp khác, liều lớn hơn vẫn có thể được sử dụng mà không gây ra bất kỳ tác dụng phụ có hại nào, miễn là liều lớn hơn này trước hết được chia thành vài liều nhỏ để dùng trong ngày.

Dạng bào chế và đường dùng

Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" được dùng để chỉ chất mang hoặc chất pha loãng mà không gây kích thích đáng kể đến cơ quan của cơ thể và không làm mất hoạt tính sinh học và các tính chất của hợp chất được dùng.

Chất mang dược dụng có thể chứa chất mang dược dụng hoặc tá dược thông thường. Việc lựa chọn chất mang và/hoặc tá dược sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố như phương thức dùng cụ thể, tác dụng của chất mang hoặc tá dược đến độ hòa tan và độ bền ổn định, và bản chất của dạng liều.

Các chất mang được dùng thích hợp gồm chất pha loãng tro hoặc chất độn, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau (như các hydrat và các solvat). Dược phẩm có thể, nếu muốn, chứa các thành phần bổ sung như chất tạo hương, chất kết dính, tá dược và các chất tương tự. Do đó, đối với việc dùng qua đường miệng, viên nén chứa các tá dược khác nhau, như axit xitric có thể được sử dụng cùng với các chất gây rã khác nhau như tinh bột, axit alginic và một số silicat phức và với các tác nhân kết dính như sucroza, gelatin và acacia. Các ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, về các tá dược gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các loại tinh bột và đường khác nhau, các dẫn xuất xeluloza, gelatin, các dầu thực vật và các polyetylen glycol. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc cũng thường được dùng cho mục đích bào chế viên nén. Các chế phẩm rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được dùng ở dạng viên nang gelatin cứng và mềm. Do đó, các ví dụ không giới hạn về các vật liệu bao gồm lactoza hoặc đường sữa và các polyetylen glycol khối lượng phân tử cao. Đối với cồn ngọt hoặc huyền phù nước dùng đường miệng, hợp chất hoạt tính trong chúng có thể được kết hợp với các chất tạo hương và tạo ngọt khác nhau, chất màu hoặc chất nhuộm màu và, nếu muốn, chất tạo nhũ hoặc chất tạo huyền phù, cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc các tổ hợp của chúng.

Dược phẩm có thể, ví dụ, ở dạng thích hợp dùng đường miệng như viên nén, viên nang, viên tròn, bột, chế phẩm giải phóng kéo dài, dung dịch, huyền phù, dùng tiêm truyền ngoài đường tiêu hóa thì như dung dịch vô trùng, huyền phù hoặc nhũ tương, dùng cục bộ thì như thuốc mỡ hoặc kem hoặc dùng trực tràng thì như thuốc đạn.

Ví dụ về các dạng dùng ngoài đường tiêu hóa gồm dung dịch hoặc huyền phù chứa hợp chất hoạt tính ở dạng dung dịch nước vô trùng, ví dụ, dung dịch nước propylen glycol hoặc dextroza. Các dạng liều lượng như vậy có thể được đệm thích hợp, nếu muốn.

Dược phẩm này có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để dùng một lần cung cấp liều lượng chính xác.

Các dược phẩm thích hợp để phân phối các hợp chất theo sáng chế và phương pháp bào chế chúng sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Các dược phẩm như vậy và các phương pháp bào chế chúng có thể xem trong, ví dụ, 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Việc dùng qua đường miệng có thể gồm nuốt, sao cho hợp chất đi vào ống dạ dày ruột, hoặc việc dùng trong má hoặc dưới lưỡi có thể được thực hiện, nhờ đó hợp chất đi vào máu trực tiếp từ miệng.

Các dạng bào chế thích hợp để dùng đường miệng bao gồm các dạng bào chế rắn như viên nén, viên nang chứa hạt, các chất lỏng, hoặc bột, viên ngậm (bao gồm viên ngậm có nạp chất lỏng), viên nhai, hệ nhiều hạt và hạt nano, gel, dung dịch rắn, liposom, màng (gồm cả chất bám dính niêm mạc), trứng, các dạng bào chế để phun và dạng lỏng.

Các dạng bào chế lỏng bao gồm huyền phù, dung dịch, xi rô và cồn ngọt. Các dạng bào chế như vậy có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang mềm hoặc rắn và thường chứa chất mang, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo huyền phù. Các dạng bào chế lỏng cũng có thể được bào chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ túi chứa.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng dưới dạng liều hòa tan nhanh, phân rã nhanh như các dạng được mô tả trong Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Đối với các dạng liều viên nén, tùy thuộc vào liều, thuốc có thể chiếm từ 1% trọng lượng đến 80% trọng lượng của dạng liều, phổ biến hơn là từ 5% trọng lượng đến 60% trọng lượng của dạng liều. Ngoài thuốc, các viên nén thường chứa chất gây rã. Ví dụ về các chất gây rã bao gồm tinh bột natri glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmelloza natri, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl thấp, tinh bột, tinh bột được tiền gelatin hóa và natri alginat. Nói chung, chất gây rã sẽ chiếm

lượng từ 1% trọng lượng đến 25% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 5% trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng của dạng liều.

Chất kết dính thường dùng để tạo ra tính chất cố kết của dạng bào chế viên nén. Các chất kết dính thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và gôm tổng hợp, polyvinylpyrrolidon, tinh bột tiền gelatin hóa, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza. Các viên nén cũng có thể chứa chất pha loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat sấy phun khan và tương tự), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và canxi phosphat dihydrat dibazo.

Các viên nén cũng có thể tùy ý chứa chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbat 80, và chất gây trượt như silicon dioxit và bột talc. Nếu có mặt, các chất có hoạt tính bề mặt thường chiếm lượng từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng viên nén, và các chất gây trượt thường chiếm từ 0,2% trọng lượng đến 1% trọng lượng viên nén.

Các viên nén cũng thường chứa chất làm trơn như magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của magie stearat và natri lauryl sulphat. Nói chung, các chất làm trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% trọng lượng đến 10% trọng lượng, ưu tiên là từ 0,5% trọng lượng đến 3% trọng lượng viên nén.

Các thành phần thông thường khác bao gồm chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương, chất bảo quản và chất che vị.

Các viên nén lấy làm ví dụ có chứa thuốc với lượng lên tới khoảng 80% trọng lượng, chất kết dính với lượng từ khoảng 10% trọng lượng đến khoảng 90% trọng lượng, chất pha loãng với lượng từ khoảng 0% trọng lượng đến khoảng 85% trọng lượng, chất gây rã với lượng từ khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng, và chất làm trơn với lượng từ khoảng 0,25% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng.

Hỗn hợp viên nén có thể được ép trực tiếp hoặc bằng trục lăn để tạo ra viên nén. Theo cách khác, hỗn hợp viên nén hoặc các phần của hỗn hợp có thể được nghiền ướt nghiền khô hoặc nghiền nóng chảy kết đông nóng chảy, hoặc ép dùn trước khi tạo viên

nén. Dạng bào chế cuối cùng có thể gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bao hoặc không được bao; hoặc được bao nang.

Dạng bào chế viên nén được thảo luận chi tiết trong “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1”, by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các dạng bào chế rắn để dùng đường miệng có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng có điều chỉnh. Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh thích hợp được mô tả trong Patent Mỹ số 6,106,864. Chi tiết về các công nghệ giải phóng thích hợp khác như các thể phân tán cao năng và các hạt thẩm thấu và được bao có thể xem trong Pharmaceutical Technology Online, 25(2), 114 (2001). Việc sử dụng gôm nhai để giải phóng có kiểm soát được mô tả trong WO 00/35298. Nội dung các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Sử dụng ngoài đường tiêu hóa

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan bên trong. Các cách thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong phúc mạc, trong tùy mạc, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong hộp sọ, trong cơ và dưới da. Các dụng cụ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các bơm kim tiêm (gồm bơm tiêm vi kim), các bơm tiêm không có mũi kim và các kỹ thuật truyền.

Các dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa thường là dung dịch nước mà có thể chứa các tá dược như muối, carbohydrat và chất đệm (tốt hơn là đến độ pH từ 3 đến 9), nhưng đối với một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế thích hợp hơn dưới dạng dung dịch vô trùng không chứa nước hoặc dạng khan để dùng kết hợp với chất dẫn như thích hợp như nước vô trùng không chứa chất gây sốt.

Việc bào chế các dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa trong điều kiện vô trùng, ví dụ, bằng cách đông khô, có thể dễ dàng thực hiện được bằng các kỹ thuật được chuẩn mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Độ tan của các hợp chất của sáng chế được sử dụng trong bào chế dung dịch dùng theo đường ngoài đường tiêu hóa có thể được tăng lên bởi việc dùng các kỹ thuật phối chế thích hợp, như kết hợp các tác nhân làm tăng độ tan.

Các dạng bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng có điều chỉnh. Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng rắn, bán rắn, hoặc dạng lỏng sol-gel thuận nghịch để sử dụng dưới dạng dạng chứa được cấy vào để giải phóng hoạt chất có điều chỉnh. Các ví dụ về các dạng bào chế như vậy gồm các stent được bọc thuốc và các vi cầu PGLA.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng khu trú trên da hoặc niêm mạc, nghĩa là dùng ở da hoặc qua da. Các dạng bào chế điển hình nhằm mục đích này gồm các gel, các hydrogel, các thuốc xức, các dung dịch, các kem, các thuốc mỡ, các bột rắc, các đồ băng bó, các dạng bột, các dạng phim, các miếng dán lên da, các tấm đắp, các dạng cấy, các dạng xóp, các dạng sợi, các dạng băng và các dạng vi nhũ tương. Các liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glycerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Cũng có thể bao gồm chất tăng cường khả năng xuyên thấu; xem, ví dụ, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Các cách khác để dùng khu trú bao gồm phân phối bằng phương pháp điện chuyển, điện chuyển ion, phương pháp chuyển bằng siêu âm, kim âm và vi kim hoặc tiêm không dùng kim (ví dụ, Powderject™, Bioject™, v.v.). Nội dung các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các dạng bào chế để dùng khu trú có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng có điều chỉnh. Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh gồm giải

phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được dùng trong mũi hoặc bằng cách hít, thường dưới dạng bột khô (đơn độc; dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp khô với lactoza; hoặc dưới dạng hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ, được trộn với các phospholipit, như phosphatidylcholin) từ ống hít bột khô hoặc dưới dạng phun sol khí từ đồ chứa có áp, bơm, ống phun, máy phun (tốt hơn là máy phun sử dụng điện thủy động lực để tạo ra sương mịn), hoặc máy khí dung, cùng hoặc không cùng với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc cyclodextrin.

Đồ chứa có áp, bơm, ống phun, máy phun hoặc máy khí dung chứa dung dịch hoặc hỗn dịch của (các) hợp chất theo sáng chế, chứa, ví dụ, etanol, etanol trong nước, hoặc chất khác thích hợp để phân tán, hòa tan, hoặc giải phóng kéo dài hoạt chất, (các) chất đẩy làm dung môi và chất hoạt động bề mặt tùy ý, như sorbitan trioleat, axit oleic, hoặc axit oligolactic.

Trước khi dùng ở dạng bào chế bột khô hoặc hỗn dịch, sản phẩm thuốc được micron hóa đến kích cỡ thích hợp để phân phối bằng cách hít (thường nhỏ hơn 5 micromet). Việc này có thể thực hiện được bằng phương pháp nghiền nhỏ bất kỳ thích hợp, nghiền phun xoắn, nghiền phun tầng sôi, xử lý bằng chất lỏng siêu tới hạn để tạo ra hạt nano, đồng hóa cao áp, hoặc sấy phun.

Viên nang (tạo ra từ, ví dụ, gelatin hoặc HPMC), vỉ và ống để dùng trong dụng cụ hít hoặc bơm có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của hợp chất theo sáng chế, bộ nền thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất thay đổi hiệu năng như l-leuxin, manitol, hoặc magie stearat. Lactozac có thể khan hoặc ở dạng monohydrat, tốt hơn là ở dạng monohydrat. Các tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

Dạng bào chế dung dịch thích hợp để dùng trong máy phun bằng cách sử dụng thủy điện động lực để tạo ra sương mịn có thể chứa từ 1µg đến 20mg hợp chất theo sáng chế mỗi lần phát động và thể tích phát động có thể thay đổi từ 1µL đến 100µL. Dạng

bào chế điển hình chứa hợp chất của sáng chế, propylen glycol, nước vô trùng, etanol và natri clorua. Các dung môi khác có thể được dùng thay cho propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Các chất tạo hương thích hợp, như menthol và levomenthol, hoặc chất làm ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri, có thể được bổ sung vào các dạng bào chế theo sáng chế được dự định để hít/dùng trong mũi.

Các dạng bào chế để hít/dùng trong mũi có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng có điều chỉnh bằng cách sử dụng, ví dụ, axit poly(DL-lactic-coglycolic (PGLA - poly(DL-lactic-coglycolic acid)). Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Trong trường hợp máy xông bột khô và sol khí, đơn vị liều lượng được xác định bằng van phân phối một lượng được định liều. Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình. Liều hằng ngày toàn phần có thể được sử dụng theo liều đơn hoặc, phổ biến hơn, dưới dạng các liều chia nhỏ dùng trong ngày.

Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua trực tràng hoặc qua âm đạo, ví dụ, dưới dạng viên thuốc đạn, viên đặt phụ khoa hoặc dạng, thuốc thụt. Bơ cacao là chất nền thuốc đạn truyền thống, nhưng các chất khác cũng có thể được sử dụng nếu phù hợp.

Các dạng bào chế để dùng theo đường trực tràng/âm đạo có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng có điều chỉnh. Các dạng bào chế giải phóng có điều chỉnh gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp vào mắt hoặc tai, thường ở dạng thuốc nhỏ giọt hỗn dịch đã micron hóa hoặc dung dịch trong nước muối đẳng trương, đã điều chỉnh độ pH vô trùng. Các dạng bào chế khác thích hợp dùng cho

mắt và tai gồm các thuốc mỡ, viên cấy có thể phân hủy sinh học (ví dụ, các dạng bột xốp gel, collagen hấp thụ được) và viên cấy không thể phân hủy sinh học (ví dụ silicon), viên nhện, thấu kính và các hệ hạt hoặc nang, như các niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyllic, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gôm gelan, có thể được kết hợp cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các dạng bào chế này cũng có thể được phân phối bằng cách điện chuyển ion.

Các dạng bào chế để dùng theo đường mắt/tai có thể được bào chế để giải phóng tức thời và/hoặc giải phóng có điều chỉnh. Các dạng bào chế cải phóng có điều chỉnh bao gồm giải phóng chậm giải phóng kéo dài, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng có hướng đích hoặc giải phóng theo chương trình.

Các công nghệ khác

Các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp với các thực thể đại phân tử hòa tan, như cyclodextrin và các dẫn xuất thích hợp của chúng hoặc polyme chứa polyetylen glycol để cải thiện độ hòa tan, tốc độ tan, tạo vị, độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định của chúng khi sử dụng theo các bất kỳ nêu trên.

Phức thuốccyclodextrin, chẳng hạn, được phát hiện là thường hữu dụng cho hầu hết các dạng liều và đường dùng. Các phức thể vùi và không phải thể vùi có thể được sử dụng. Theo cách khác để tạo phức với thuốc, cyclodextrin có thể được sử dụng làm chất phụ trợ, tức là dưới dạng chất mang, chất pha loãng, hoặc chất hòa tan. Được sử dụng phổ biến nhất cho các mục đích này là các alpha-, beta- và gamma-cyclodextrin, các ví dụ về chúng có thể được tìm thấy trong các Công bố đơn quốc tế PCT số WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148, nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Liều lượng

Lượng hợp chất hoạt tính được dùng phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, độ nặng của chứng rối loạn hoặc tình trạng, tỷ lệ dùng, việc dùng hợp chất và sự cân nhắc

của bác sĩ kê đơn. Tuy nhiên, liều dùng hiệu quả thường là trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 100 mg trên kg thể trọng trên ngày, ưu tiên là khoảng 0,01 đến khoảng 35 mg/kg/ngày, ở dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ. Đối với người 70 kg, lượng dùng có thể đến khoảng 0,07 đến khoảng 7000 mg/ngày, ưu tiên là khoảng 0,7 đến khoảng 2500 mg/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều dưới giới hạn dưới của khoảng liều trên đây có thể đã quá đủ, trong khi trong các trường hợp khác, liều lớn hơn vẫn có thể được sử dụng mà không gây ra bất kỳ tác dụng phụ có hại nào, với liều lớn hơn này thường được chia thành vài liều nhỏ hơn để dùng trong ngày.

Kit gồm các phần

Do có thể cần sử dụng tổ hợp các hợp chất có hoạt tính, ví dụ, nhằm mục đích điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, trong phạm vi của sáng chế, hai hoặc nhiều dược phẩm, mà ít nhất một trong số đó chứa hợp chất theo sáng chế, có thể được kết hợp một cách thuận tiện ở dạng kit thích hợp để đồng sử dụng các dược phẩm. Do đó, kit theo sáng chế gồm hai hay nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất một trong số đó chứa hợp chất của sáng chế, và phương tiện để giữ các dược phẩm này riêng rẽ, như đồ chứa, lọ chia nhỏ, hoặc gói chia nhỏ. Ví dụ về kit như vậy là vỉ thuốc quen thuộc dùng để đóng gói viên nén, viên nang và tương tự.

Kit của sáng chế là đặc biệt thích hợp để sử dụng các dạng liều khác nhau, ví dụ, theo đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng riêng các thành phần ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để định liều các thành phần riêng rẽ so với nhau. Để hỗ trợ việc tuân thủ, kit thường gồm hướng dẫn sử dụng và có thể được cung cấp dụng cụ giúp trí nhớ.

Điều trị phối hợp

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “liệu pháp kết hợp” đề cập đến việc dùng hợp chất của sáng chế cùng với ít nhất một dược chất hoặc thuốc bổ sung (ví dụ, tác nhân chống ung thư), nối tiếp hoặc đồng thời.

Như đã nêu trên đây, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân chống ung thư khác. Hiệu quả của các hợp chất của sáng chế ở

một số khối u nhất định có thể được tăng cường bằng cách kết hợp với các liệu pháp chữa ung thư theo thực nghiệm hoặc được phê chuẩn khác, ví dụ, chiếu xạ, phẫu thuật, các tác nhân hóa trị liệu, các liệu pháp hướng đích, các tác nhân ức chế các đường truyền tín hiệu khác mà bị loạn điều tiết ở các khối u, và các tác nhân tăng cường miễn dịch khác, như các chất đối kháng PD-1 và liệu pháp tương tự.

Khi liệu pháp điều trị phối hợp được sử dụng, một hoặc nhiều tác nhân chống ung thư khác có thể được dùng một cách nối tiếp hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, tác nhân chống ung thư khác dùng cho động vật có vú (ví dụ, người) trước khi dùng hợp chất theo sáng chế. Theo phương án khác, tác nhân chống ung thư khác được dùng cho động vật có vú sau khi dùng hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, tác nhân chống ung thư khác được dùng cho động vật có vú (ví dụ, người) đồng thời với việc dùng hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm để điều trị sự phát triển tế bào không bình thường cho động vật có vú, gồm cả người, chứa một lượng hợp chất của sáng chế, như được định nghĩa trên đây (gồm cả các hydrat, solvat và chất đa hình của hợp chất này hoặc các muối được dùng của nó), kết hợp với một hoặc nhiều (ưu tiên là từ một đến ba) tác nhân chống ung thư.

Theo các phương án đặc biệt, hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp kết hợp với một hoặc nhiều trong số: các tác nhân hướng đích, như các chất ức chế PI3 kinaza, mTOR, PARP, IDO, TDO, ALK, ROS, MEK, VEGF, FLT3, AXL, ROR2, EGFR, FGFR, Src/Abl, RTK/Ras, Myc, Raf, PDGF, AKT, c-Kit, erbB, CDK4/CDK6, CDK5, CDK7, CDK9, SMO, CXCR4, HER2, GLS1, EZH2 hoặc Hsp90, hoặc các tác nhân điều biến miễn dịch, như các chất đối kháng PD-1 hoặc PD-L1, các chất chủ vận OX40 hoặc các chất chủ vận 4-1BB.

Theo các phương án khác, hợp chất của sáng chế có thể được cung cấp kết hợp với tác nhân chăm sóc tiêu chuẩn, như tamoxifen, docetaxel, paclitaxel, cisplatin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin, exemestan, letrozol, fulvestrant, anastrozol hoặc trastuzumab.

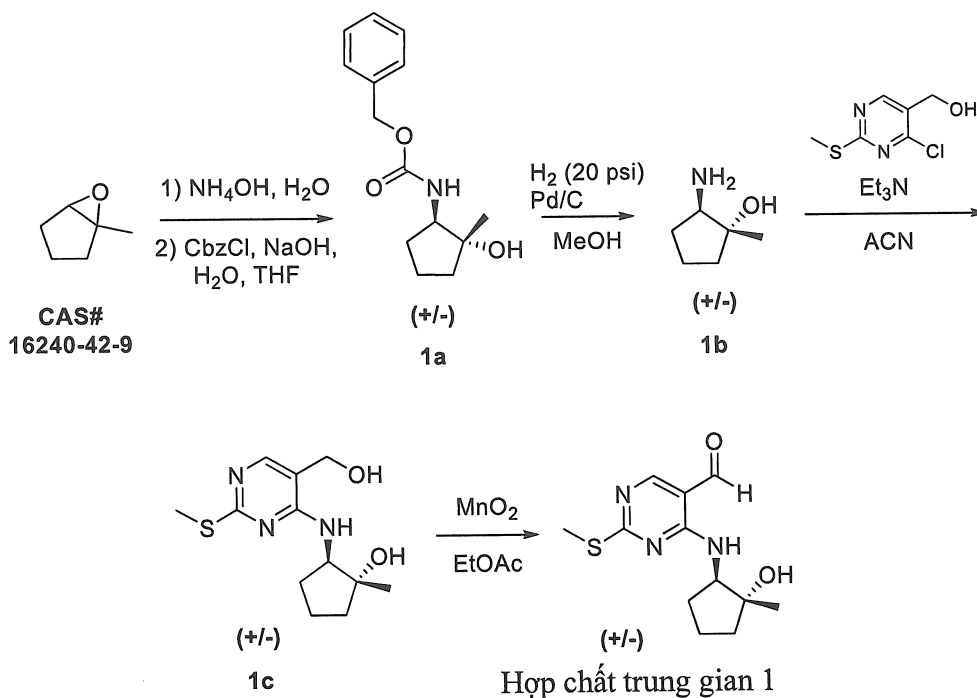
Phương pháp tổng hợp

Các hợp chất của sáng chế được điều chế theo các quy trình mang tính ví dụ được nêu ở đây và các quy trình cải biến từ chúng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong các ví dụ: “Ac” được dùng để chỉ axetyl, “AcO” hoặc “OAc” được dùng để chỉ axetoxy, “ACN” được dùng để chỉ axetonitril, “aq” được dùng để chỉ nước, “atm” được dùng để chỉ atmophe, “BOC”, “Boc” hoặc “boc” được dùng để chỉ N-*tert*-butoxycarbonyl, “Bn” được dùng để chỉ benzyl, “Bu” được dùng để chỉ butyl, “nBu” được dùng để chỉ butyl thông thường, “tBu” được dùng để chỉ *tert*-butyl, “DBU” được dùng để chỉ 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, “Cbz” được dùng để chỉ benzyloxycarbonyl, “DCM” (CH₂Cl₂) được dùng để chỉ metylen clorua, “de” được dùng để chỉ dư chất đồng phân không đối quang, “DEA” được dùng để chỉ diethylamin, “DIPEA” được dùng để chỉ diisopropyl etyl amin, “DMA” được dùng để chỉ N,N-dimetylaxetamid, “DME” được dùng để chỉ 1,2-dimetoxyetan, “DMF” được dùng để chỉ N,N-dimetyl formamid, “DMSO” được dùng để chỉ dimetylsulfoxit, “EDTA” được dùng để chỉ axit etylenđiamintetraaxetic, “ee” được dùng để chỉ dư chất đồng phân đối ảnh, “Et” được dùng để chỉ etyl, “EtOAc” được dùng để chỉ etyl axetat, “EtOH” được dùng để chỉ etanol, “HOAc” hoặc “AcOH” được dùng để chỉ axit axetic, “i-Pr” hoặc “iPr” được dùng để chỉ isopropyl, “IPA” được dùng để chỉ rượu isopropylic, “LAH” được dùng để chỉ lithi nhôm hydrua, “LHMDS” được dùng để chỉ lithi hexametyldisilazit (lithi bis(trimetylsilyl)amid), “mCPBA” được dùng để chỉ axit meta-cloperoxy-benzoic, “Me” được dùng để chỉ metyl, “MeOH” được dùng để chỉ metanol, “MS” được dùng để chỉ phổ khối, “MTBE” được dùng để chỉ metyl *tert*-butyl ete, “NCS” được dùng để chỉ N-closuxinimit, “Ph” được dùng để chỉ phenyl, “TBHP” được dùng để chỉ *tert*-butyl hydroperoxit, “TFA” được dùng để chỉ axit trifloaxetic, “THF” được dùng để chỉ tetrahydrofuran, “SFC” được dùng để chỉ sắc ký lỏng siêu tới hạn, “TLC” được dùng để chỉ sắc ký lớp mỏng, “Rf” được dùng để chỉ phân đoạn giữ, “~” được dùng để chỉ khoảng, “rt” được dùng để chỉ thời gian giữ, “h” được dùng để chỉ giờ, “min” được dùng để chỉ phút, “equiv” được dùng để chỉ đương lượng, “sat.” được dùng để chỉ bão hòa.

Điều chế các hợp chất trung gian tổng hợp

Hợp chất trung gian 1: (±)-4-{[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.



Khuấy dung dịch 1-metyl-6-oxabixyclo[3.1.0]hexan (CAS# 16240-42-9, 330 g, 3,36 mol) trong amoni hydroxit (28% trong nước, 1,5 L) ở 85 °C trong 24 giờ. Cô đặc dung dịch thành gồm màu nâu, hòa tan gồm này trong nước (2,0 L) và THF (200 mL), và làm lạnh dung dịch xuống 0 °C. Cho nhỏ giọt natri hydroxit (287 g, 7,16 mol) và benzyl clofomat (587 g, 3,44 mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó chiết bằng DCM (1000 mL x 3). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (500 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 10-33% EtOAc trong ete dầu mỏ), thu được chất rắn màu vàng (550 g, độ tinh khiết 77% theo NMR). Rửa chất rắn này bằng ete dầu mỏ/EtOAc (3000 mL/100 mL) và ete dầu mỏ/MTBE (2000 mL/500 mL), thu được (±)-benzyl [(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]carbamate (hợp chất 1a, 239 g, 28%, độ tinh khiết 90% theo NMR) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,37 (t, *J*=3,9 Hz, 5H), 5,16-4,95 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,59 (br s, 4H), 1,45-1,31 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 3H).

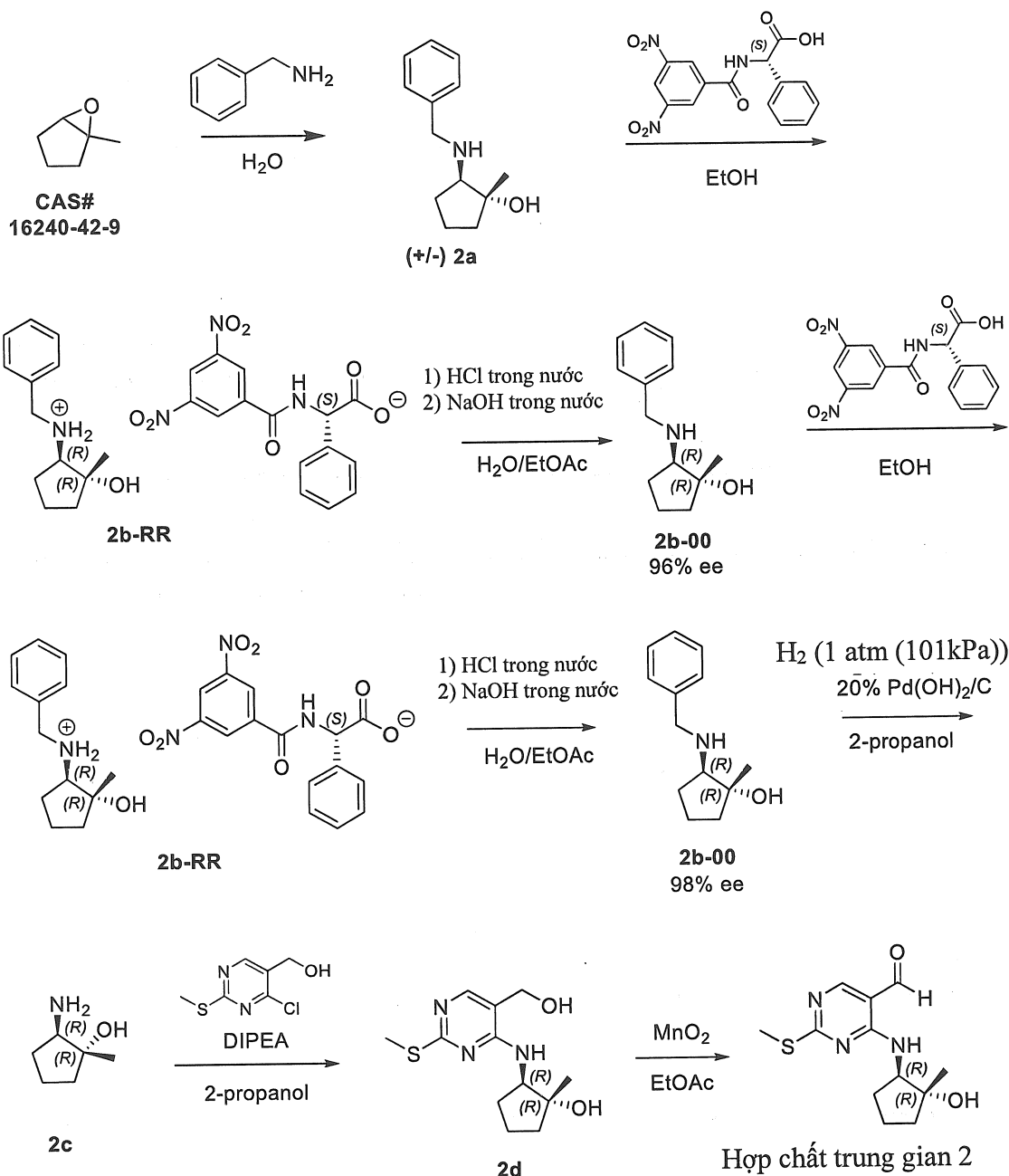
Xử lý dung dịch ($\pm$)-benzyl [(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]carbamate (hợp chất 1a, 109 g, 437 mmol) trong MeOH (1000 mL) bằng Pd/C ướt (11 g). Khuấy huyền phù màu đen này ở 20 °C trong khí quyển hydro (20 psi) trong 18 giờ. sau khi loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc, cô đặc dịch lọc, thu được ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-amino-1-methylxyclopentanol (hợp chất 1b, 48,0 g, 95%) ở dạng gồm màu vàng nhạt ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2,86 (t, *J*=6,9 Hz, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 4H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,08 (s, 3H).

Khuấy dung dịch [4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol (CAS# 1044145-59-6, 6,6 g, 35 mmol), ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-amino-1-methylxyclopentanol (hợp chất 1b, 4,4 g, 46 mmol) và triethylamin (14,5 mL, 104 mmol) trong ACN (86 mL) trong bể dầu 50 °C trong 16 giờ. Làm bay hơi dung dịch phản ứng đến khô. Cho nước (25 mL), NaCl bão hòa trong nước (25 mL) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (25 mL) vào phần cạn, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (200 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, và cô đặc đến khô. Huyền phù hóa phần cạn (9,3 g gồm màu vàng nhạt) trong EtOAc (50 mL) có chiếu sóng siêu âm để tạo ra huyền phù đặc sền sệt màu trắng. Gia nhiệt huyền phù đặc này ở 60 °C có khuấy. Cho từ từ heptan (~150 mL) vào huyền phù được gia nhiệt, sau đó để nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng heptan (30 mL), và làm khô, thu được ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-{[5-(hydroxymetyl)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]amino}-1-methylxyclopentanol (hợp chất 1c, 6,91 g, 74%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,82 (s, 1H), 6,32 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 5,27 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,36 (d, *J*=5,3 Hz, 2H), 4,30 (q, *J*=7,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 1H), 1,09 (s, 3H). MS: 270 [M+H]⁺.

Cho mangan dioxit (33,4 g, 384 mmol) vào huyền phù ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-{[5-(hydroxymetyl)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]amino}-1-methylxyclopentanol (hợp chất 1c, 6,9 g, 25,6 mmol) trong EtOAc (384 mL), và khuấy hỗn hợp trong bể dầu 50 °C trong 7 giờ, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc. Rửa bình và bánh lọc bằng EtOAc (~300 mL). Lọc lại các dịch lọc thu gom được để loại bỏ một lượng nhỏ chất rắn màu đen đóng cặn, sau đó cô đặc, thu được ($\pm$)-4-{[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)-pyrimidin-5-

carbaldehyt (hợp chất trung gian 1, 5,84 g, 85%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,72 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,39 (ddd, J =6,5, 8,2, 9,5 Hz, 1H), 4,15 (br s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). MS: 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 2: 4-{[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.



Bình 150 mL có thể bịt kín được nạp nước (50,9 mL) và benzylamin (10,9 g, 11,1 mL, 102 mmol), sau đó làm sạch bằng nitơ trong 5 phút, trước khi cho 1-metyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan (CAS# 16240-42-9, 10 g, 102 mmol) vào. Bịt kín và gia nhiệt bình ở 100 °C trong 18 giờ, tại thời điểm này, thấy rằng hỗn hợp là hai pha. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp tục làm lạnh bình trong bể đá-nước. Cho HCl đậm đặc trong nước (~12 M, 13 mL) vào để đưa độ pH đến 1. Các tạp chất hữu cơ được chiết ra bằng EtOAc (150 mL) và để sang một bên. Làm lạnh lớp nước có tính axit trong bể đá-nước và điều chỉnh đến độ pH=10 bằng cách sử dụng NaOH 5N trong nước. Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng EtOAc (250 mL x 3). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat và cô đặc thành dầu màu nâu. Làm bay hơi benzylamin còn lại bằng áp suất rất thấp (~5 mmHg (~0,67 kPa)) ở 80 °C trong vài giờ, cho đến khi ¹H NMR của mẫu cho thấy chỉ còn ~20 %mol benzylamin. Nghiền tin chế dầu cặn với heptan (100 mL), tạo ra các tinh thể màu trắng. Thu gom các tinh thể này bằng cách lọc và làm khô, thu được (±)-(1*R**,2*R**)-2-(benzylamino)-1-metylcyclopentanol (hợp chất 2a, 13 g, 62%) ở dạng chất rắn tinh thể màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,36-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 2,86 (dd, *J*=7,8, 8,5 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,75-1,53 (m, 5H), 1,37-1,27 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

Gia nhiệt dung dịch được khuấy bằng từ tính (±)-(1*R**,2*R**)-2-(benzylamino)-1-metylcyclopentanol (hợp chất 2a, 100 g, 487 mmol) và EtOH (700 mL) trong bình 1 L trong bể dầu 80 °C trong 30 phút. Một bình ba cổ 5 L khác có gắn cánh khuấy phía trên, nhiệt kế bên trong, dụng cụ ngưng tụ làm lạnh bằng nước được nạp axit (2*S*)-[(3,5-dinitrobenzoyl)amino](phenyl)etanoic (CAS#74927-72-3, 84,1 g, 244 mmol, 0,5 đương lượng) và EtOH (1,4 L). Cũng gia nhiệt bình này trong bể dầu 80 °C có khuấy cho đến khi chất rắn được hòa tan, ~15 phút, và khuấy tiếp 30 phút nữa. Rót dung dịch nóng amin 2a từ bình thứ nhất qua phễu, với dòng ổn định trong 1 phút, vào dung dịch được khuấy cơ khí axit không đối xứng trong bình thứ hai. Việc chuyển này được định lượng bằng EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng trong trong khoảng 1 phút, sau đó bắt đầu kết tủa. Sau 5 phút, huyền phù sền sệt màu trắng được tạo ra, nhưng không làm cản trở việc khuấy cơ khí. Tiếp tục khuấy ở 80 °C trong 4 giờ, sau đó ngừng gia nhiệt và khuấy hỗn hợp trong khi làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng EtOH (350 mL), và làm khô trong tủ sấy chân không (10

mmHg (1,33 kPa), 40 °C) trong 1,5 ngày, thu được (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-2-hydroxy-2-methylxyclopentanamini (2*S*)-[(3,5-dinitrobenzoyl)amino](phenyl)axetat (hợp chất 2b-RR, 110,22 g, 82%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,64 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 9,09 (d, *J*=2,1 Hz, 2H), 8,96 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,43-7,23 (m, 8H), 5,47 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 4,02-3,75 (m, 2H), 2,86 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,03-1,87 (m, 1H), 1,66-1,48 (m, 4H), 1,48-1,32 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). MS: 206 [M+H]⁺ đối với cation amin. Cấu trúc tinh thể tia X phân tử nhỏ của muối này xác nhận hóa học lập thể (1*R*,2*R*) tuyệt đối trên vòng xyclopentan.

Huyền phù hóa muối không đối xứng (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-2-hydroxy-2-methylxyclopentanamini (2*S*)-[(3,5-dinitrobenzoyl)amino](phenyl)axetat này (hợp chất 2b-RR, 110,22 g, 200,2 mmol) trong nước (500 mL) và EtOAc (700 mL) trong phễu tách 2 L. Cho HCl trong nước (4 M, 200 mL, 800 mmol) vào và khuấy trộn hỗn hợp trong ~30 giây. Thu được hỗn hợp hai pha trong. Tách các lớp, và rửa thêm lớp hữu cơ bằng HCl trong nước (0,2 M, 125 mL x 2). Gom các lớp nước có tính axit, chia thành hai phần, và làm lạnh mỗi phần trong bể đá-nước. Cho NaOH trong nước (4 N, 150 mL, 600 mmol) vào mỗi phần để đưa độ pH đến 10. Huyền phù màu trắng được tạo ra ở độ pH này. Kết hợp hai phần, pha loãng bằng NaCl bão hòa trong nước (150 mL), và chiết bằng EtOAc (250 mL x 4). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat và làm bay hơi, thu được (1*R*,2*R*)-2-(benzylamino)-1-methylxyclopentanol (hợp chất 2b-00, 41,4 g, 100%, 96% ee). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,36-7,25 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 2,70 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 1,86 (dt, *J*=3,9, 7,8 Hz, 1H), 1,73 (br s, 1H), 1,62-1,44 (m, 4H), 1,35-1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: 96% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiralpak AS-3, 4,6 x 100mm, 3μm được gia nhiệt đến 25°C và rửa giải bằng pha động CO₂ và 5% dietylamine trong etanol (20mM thể tích/thể tích) trong 1 phút với dòng ở tốc độ 3,5 mL/phút và duy trì ở áp suất ra 160 bar (16 MPa). Cho chất cải biến với gradien 50% vào trong 3 phút để rửa giải các ion trái dấu còn lại bất kỳ. Nhận biết bằng cách theo dõi bằng APCI(+)-MS từ 100-800 Da có theo dõi ion đơn (SIM - single ion monitoring) ở 206 Da. Định sản phẩm có thời gian giữ 1,81 phút. Tiến hành quay quang mẫu theo phương pháp này, thu được [α]_D²² -42,6 (*c* 1,0, MeOH).

Vì muốn có độ tinh khiết về mặt không đối xứng cao, thực hiện lại việc phân giải theo cách thông thường ở amin giàu tính đồng phân đối ảnh: Gia nhiệt dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(benzylamino)-1-metylxyclopentanol (hợp chất 2b-00, 41,0 g, 200 mmol, 96%ee) trong EtOH (200 mL) ở 80 °C có khuấy trong 30 phút. Bình ba cổ 2 L khác có lắp cánh khuấy phía trên, nhiệt kế bên trong và dụng cụ ngưng tụ làm lạnh bằng nước được nạp axit (2*S*)-[(3,5-dinitrobenzoyl)amino](phenyl)etanoic (CAS#74927-72-3, 67 g, 194 mmol, 0,97 đương lượng; vì amin có ~96%ee) và EtOH (1,3 L). Khuấy và gia nhiệt bình này ở 80 °C (bên trong) cho đến khi chất rắn tan (~15 phút) sau đó thêm 30 phút. Cho dung dịch amin nóng vào dung dịch axit nóng quá phễu ở dòng ổn định (ít hơn 1 phút), và việc chuyển này được định lượng bằng EtOH (10 mL). Bắt đầu kết tủa ở khoảng 1 phút, và trước thời điểm 5 phút, huyền phù sền sệt màu trắng được tạo ra, tuy nhiên việc khuấy không bị cản trở. Tiếp tục khuấy ở 80 °C trong 4 giờ, sau đó ngừng gia nhiệt và khuấy hỗn hợp phản ứng và để nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng EtOH (350 mL) và làm khô (10 mmHg (1,33 kPa), 40 °C) trong 1,5 ngày, thu được (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-2-hydroxy-2-metylxyclopentanamini (2*S*)-[(3,5-dinitrobenzoyl)amino](phenyl)axetat (hợp chất 2b-RR, 106 g, 99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,66 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 9,09 (d, *J*=2,1 Hz, 2H), 8,96 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,44-7,22 (m, 8H), 5,48 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 4,63 (br s, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,66-2,97 (m, 2H), 2,84 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 4H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,16 (s, 3H). MS: 206 [M+H]⁺ đối với cation amin.

Xử lý huyền phù được khuấy (1*R*,2*R*)-*N*-benzyl-2-hydroxy-2-metylxyclopentanamini (2*S*)-[(3,5-dinitrobenzoyl)amino](phenyl)axetat (hợp chất 2b-RR, 106 g, 193 mmol) trong nước (500 mL) và EtOAc (700 mL) bằng HCl trong nước (4 M, 193 mL, 770 mmol) và khuấy trộn trong ~30 giây. Thu được hỗn hợp hai pha trong. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng EtOAc (125 mL x 2). Các lớp hữu cơ được để ra bên cạnh. Làm lạnh lớp nước có tính axit trong bể đá-nước, và bazơ hóa đến độ pH=10 bằng NaOH trong nước (4 N, 289 mL, 6 đương lượng, 1160 mmol). Pha loãng huyền phù màu trắng thu được bằng NaCl bão hòa trong nước (300 mL) và chiết bằng EtOAc (700 mL x 4). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, và làm bay hơi, thu được (1*R*,2*R*)-2-(benzylamino)-1-metylxyclopentanol (hợp chất 2b-00, 38,5 g, 97%,

98%ee). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,38-7,30 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 2H), 2,88 (dd, J =7,8, 8,4 Hz, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 4H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,25 (s, 3H). MS: 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: 98% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiralpak AS-3, 4,6 x 100mm, 3 μm được gia nhiệt đến 25°C và rửa giải bằng pha động CO_2 và 5% diethylamin trong etanol (20mM thể tích/thể tích) trong 1 phút với dòng ở tốc độ 3,5 mL/phút và duy trì ở áp suất ra 160 bar (16 MPa). Cho chất cải biến với gradien 50% vào trong 3 phút để rửa giải các ion trái dấu còn lại bất kỳ. Nhận biết bằng cách theo dõi bằng APCI(+)-MS từ 100-800 Da có theo dõi ion đơn (SIM - single ion monitoring) ở 206 Da. Định sản phẩm có thời gian giữ 1,82 phút. Không xác định sự quay quang của mẻ này.

Cho 20%-Pd(OH) $_2$ /C (Aldrich 212911-10G, Lot #SHBC7570V, 3,85 g) và 2-propanol (260 mL) vào bình ba cổ 3L được nạp nitơ. Cho dung dịch (1*R*,2*R*)-2-(benzylamino)-1-metylcyclopentanol (hợp chất 2b-00, 38,5 g, 188 mmol, 98%ee) trong 2-propanol (1300 mL) vào. Việc chuyển này được định lượng bằng 2-propanol (30 mL). Làm sạch dung dịch bằng khí hydro trong ~2 phút, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hydro (ba bình cầu) trong 16 giờ. Lại nạp đầy hydro vào các bình cầu và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, vào thời điểm này ^1H NMR của phần phân ước cho thấy phản ứng đã xảy ra hoàn toàn. Làm sạch hỗn hợp phản ứng bằng nitơ, và loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua bánh Celite®. Rửa bình và bánh lọc bằng 2-propanol (500 mL). Làm bay hơi một phần phân ước nhỏ của dịch lọc thu gom được để phân tích. Cô đặc phần còn lại của dịch lọc bằng áp suất thấp (~10 mmHg (~1,33 kPa), 20 °C) đến còn khoảng 350 mL, và sản phẩm (1*R*,2*R*)-2-amino-1-metylcyclopentanol (hợp chất 2c) thô được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,03 (t, J =7,4 Hz, 1H), 2,19-2,01 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,22 (s, 3H). MS: 116 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phân tích SFC không đối xứng: 96% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột ChiroSil RCA (+), 4,6 x 150 mm 5 μ được gia nhiệt đến 40°C và rửa giải bằng pha động 20% ACN, 60% axit formic trong MeOH (1% thể tích/thể tích), 20% amoni format trong MeOH (20mM trọng lượng/thể tích) với tốc độ dòng 1,5 mL/phút. Nhận biết bằng cách theo dõi bằng ESI (+) MS từ 100-650 Da có theo dõi ion đơn (SIM

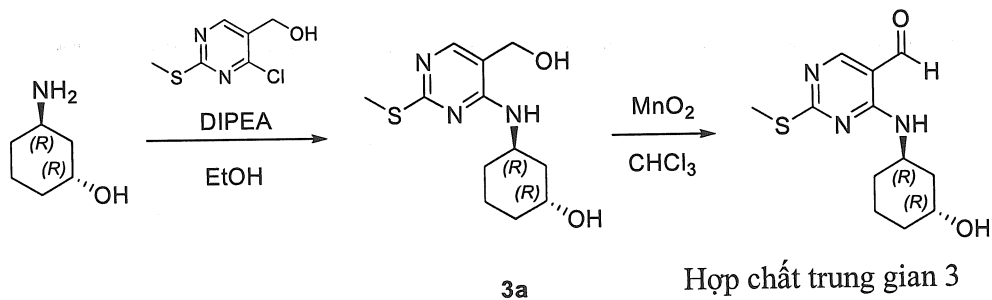
- single ion monitoring) ở 116 Da. Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 2,09 phút. Tiến hành quay quang mê trước theo phương pháp này, thu được $[\alpha]_D^{22} -37,7$ (c 0,3, MeOH).

Cho [4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol rắn (CAS# 1044145-59-6, 34,8 g, 182 mmol) và DIPEA (95,3 mL, 547 mmol) vào dung dịch thô (1*R*,2*R*)-2-amino-1-metylcyclopentanol (2c, 188 mmol theo lý thuyết) trong 2-propanol (~350 mL). Tiến hành đuổi khí cho hỗn hợp bằng nitơ và khuấy trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó ở 80 °C trong 40 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi, và phân bố phần dầu cặn (95 g) vào giữa EtOAc (800 mL) và NaCl bão hòa trong nước (250 mL). Chiết thêm lớp nước bằng EtOAc (500 mL x 3). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat và làm bay hơi, thu được một dầu (75 g). Hòa tan dầu này trong EtOAc (200 mL), và gia nhiệt dung dịch trong này ở 60 °C. Quan sát thấy một chút chất rắn màu trắng 5 sau khi bắt đầu gia nhiệt. Khi ở 60 °C, cho từ từ heptan (400 mL) vào huyền phù này, và tiếp tục khuấy ở 60 °C trong 15 phút. làm lạnh huyền phù xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó làm lạnh trong bể đá-nước trong 15 phút. thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô, thu được (1*R*,2*R*)-2-{[5-(hydroxymetyl)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]amino}-1-metylcyclopentanol (hợp chất 2d, 47,8 g, 97%, 98%ee). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,76 (s, 1H), 6,01 (d, J =4,6 Hz, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (ddd, J =5,7, 8,2, 10,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (ddd, J =3,5, 8,2, 12,1 Hz, 1H), 1,97 (dt, J =3,5, 7,7 Hz, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,11 (s, 3H). MS: 270 [M+H]⁺. Độ quay quang: $[\alpha]_D^{22} +37,7$ (c 1,0, MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: 98% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiralpak IC-3, 4,6 x 150mm, 3 μ m được gia nhiệt đến 25°C và rửa giải bằng pha động CO₂ và 30% amoniac trong metanol (20mM thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng 4,0 mL/phút và duy trì ở áp suất ra 160 bar (16 MPa). Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 1,85 phút.

Cho mangan dioxit rắn (lỗ rây 10 μ m, loại tác nhân phản ứng, 278 g, 2660 mmol), EtOAc (1,2 L, 0,14 M) và (1*R*,2*R*)-2-{[5-(hydroxymetyl)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]amino}-1-metylcyclopentanol rắn (hợp chất 2d, 47,7 g, 177 mmol) vào bình 3 cổ 2L có lắp cánh khuấy cơ khí và dụng cụ ngưng tụ hồi lưu. Khuấy hỗn hợp trong nitơ và gia nhiệt trong bể dầu 50 °C trong 4 giờ. Cho thêm mangan dioxit (80 g) vào; tiếp tục

khuấy và gia nhiệt thêm 16 giờ, cho đến khi phản ứng đã xảy ra hoàn toàn theo LCMS. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và rửa bình và bánh lọc bằng EtOAc (1 L). Các dịch lọc thu gom được được lọc lại để loại bỏ hoàn toàn các vết chất không tan, và sau đó làm bay hơi, thu được 4-[[[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]amino}-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 2, 43,8 g, 93%, >98%ee) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,73 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,39 (ddd, *J*=6,5, 8,2, 9,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,17 (s, 3H). MS: 268 [M+H]⁺. Độ quay quang [α]_D²² +12,7 (*c* 1,0, CHCl₃). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >98% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiralpak IC-3, 4,6 x 150mm, 3μm được gia nhiệt đến 25°C và rửa giải bằng pha động CO₂ và 30% amoniac trong metanol (20mM thể tích/thể tích) ở tốc độ dòng 4,0 mL/phút và duy trì ở áp suất ra 160 bar (16 MPa). Định sản phẩm có thời gian giữ 2,83 phút.

Hợp chất trung gian 3: 4-[[[(1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclohexyl]amino}-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.

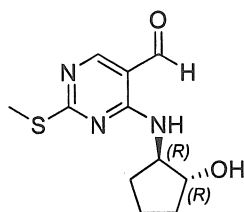


Khuấy dung dịch [4-clo-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol (CAS# 1044145-59-6, 3,5 g, 18,4 mmol), (1*R*,3*R*)-3-aminocyclohexanol (3,34 g, 22,0 mmol) [Brocklehurst, C.E.; Laumen, K.; La Vecchia, L.; Shaw, D.; Vögtle, M. *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 294. [α]_D²² -4,9 (*c* 1,2, MeOH)], và DIPEA (11,9 g, 16,3 mL) trong EtOH (40 mL) ở 85 °C trong 20 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp vào giữa nước và DCM. Cô đặc các phần hữu cơ đến khô và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-30% MeOH trong DCM), thu được (1*R*,3*R*)-3-{[5-(hydroxymetyl)-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]amino}cyclohexanol (hợp chất 3a, 4,80 g, 97%) ở dạng bột màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,62-7,47 (m, 1H),

6,05 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,58-4,31 (m, 3H), 4,02 (br d, $J=3,0$ Hz, 1H), 2,54-2,34 (m, 3H), 1,88-1,71 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,43 (br s, 1H). MS: 270 $[M+H]^+$. Độ quay quang: $[\alpha]_D^{22} +0,14$ (c 2,8, MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >95%ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiralpak AD-3, 4,6 x 150mm, 3 μ m được gia nhiệt đến 40°C và rửa giải bằng pha động CO₂ và gradien từ 5 đến 40% EtOH (0,05% DEA) trong 5,5 phút, tốc độ dòng ở 2,5 mL/phút. Tiếp tục chạy ở 40% EtOH (0,05% DEA) trong 3 phút để rửa giải các ion trái dấu còn lại bất kỳ. Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 3,79 phút.

Khuấy huyền phù (1*R*,3*R*)-3-{[5-(hydroxymetyl)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-4-yl]amino}xyclohexanol (hợp chất 3a, 4,80 g, 17,8 mmol) và mangan dioxit (15,5 g, 178 mmol) trong clorofom (70 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp, rửa bình và bánh lọc bằng EtOAc (100 mL) và THF (100 mL), và cô đặc các dịch lọc được gom lại đến khô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-40% EtOAc trong ete dầu mỏ), thu được 4-{[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 3, 3,70 g, 80%) ở dạng gồm màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,69 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,75-4,49 (m, 1H), 4,27-4,01 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,87-1,56 (m, 6H). MS: 268 $[M+H]^+$. Độ quay quang: $[\alpha]_D^{22} +2,8$ (c 1,4, MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: 96%; Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiralpak AD-3, 4,6 x 150mm, 3 μ m được gia nhiệt đến 40°C và rửa giải bằng pha động CO₂ và gradien từ 5 đến 40% EtOH (0,05% DEA) trong 5,5 phút, tốc độ dòng ở 2,5 mL/phút. Tiếp tục chạy ở 40% EtOH (0,05% DEA) trong 3 phút để rửa giải các ion trái dấu còn lại bất kỳ. Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 4,42 phút.

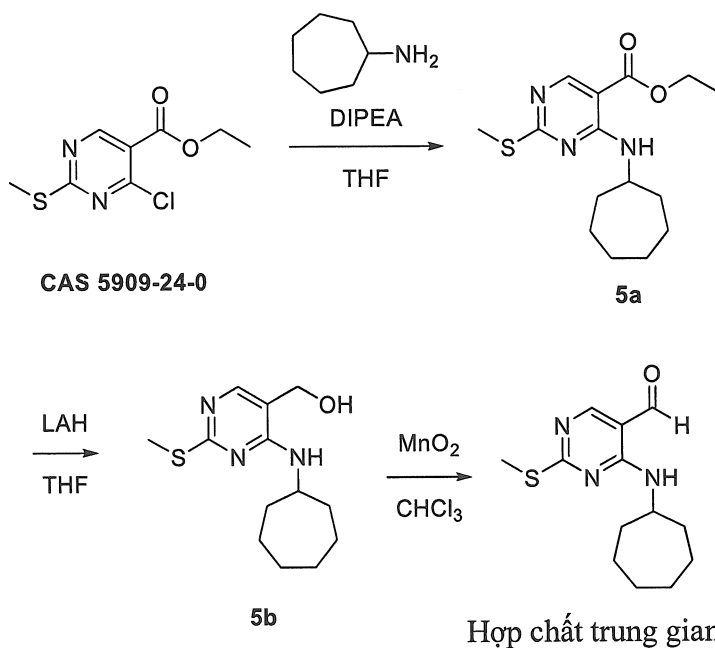
Hợp chất trung gian 4: 4-{[(1*R*,2*R*)-2-hydroxyxyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.



Hợp chất trung gian 4

Thực hiện quy trình giống quy trình điều chế hợp chất trung gian 3, (1*R*,2*R*)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (CAS# 68327-11-7) được sử dụng, thu được 4-([(1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclopentyl]amino)-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,70 (s, 1H); 8,72-8,62 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93-1,60 (m, 4H). MS: 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 5: 4-(xycloheptylamino)-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.



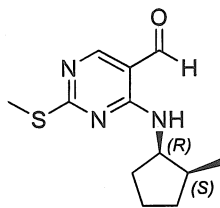
Khuấy huyền phù ethyl 4-clo-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carboxylat (CAS# 5909-24-0, 16 g, 68,7 mmol), xycloheptylamin (9,34 g, 82,5 mmol) và DIPEA (17,8 g, 138 mmol) trong THF (150 mL) ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi, hòa tan phần cặn trong nước (150 mL), và chiết dung dịch bằng EtOAc (150 mL x

2). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (150 mL x 2), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc, thu được ethyl 4-(xycloheptylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carboxylat (hợp chất 5a, 21 g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. MS: 310 [M+H]⁺.

Cho từng phần LAH (dung dịch 2,5 M trong THF, 81,4 mL, 204 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (5 °C) ethyl 4-(xycloheptylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carboxylat (5a, 21 g, 67,9 mmol) trong THF (200 mL) trong 1,5 giờ. Khuấy huyền phù thu được ở từ 5 đến 10 °C trong một giờ nữa, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống một chút (15 °C), sau đó cho nhỏ giọt nước (10 mL) và NaOH 2 N (10 mL) vào để tối đa tắt phản ứng LAH còn lại. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc huyền phù, và bình và bánh lọc được rửa bằng THF (300 mL x 4). Cô đặc các dịch lọc thu gom được để loại bỏ phần lớn dung môi. Phần cặn được phân bố vào giữa nước (100 mL) và EtOAc (250 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (100 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc đến khô. Tái kết tinh sản phẩm thô từ ete dầu mỏ/EtOAc (200 mL/50 mL), thu được [4-(xycloheptylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol (hợp chất 5b, 13,6 g, 75%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS: 268 [M+H]⁺.

Cho mangan dioxit (43,3 g, 860 mmol) vào dung dịch [4-(xycloheptylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol (hợp chất 5b, 13,6 g, 50 mmol) trong clorofom (200 mL), và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc. Bình và bánh lọc được rửa bằng DCM (150 mL x 4). Lọc lại các dịch lọc thu gom được để loại bỏ các vết chất rắn, và cô đặc, thu được 4-(xycloheptylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 5, 12,9 g, 98%) ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,68 (s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 10H). MS: 266 [M+H]⁺.

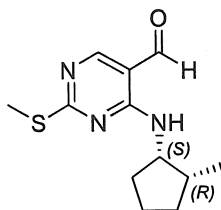
Hợp chất trung gian 6: 4-[(1*R*,2*S*)-2-metylxcyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.



Hợp chất trung gian 6

Thực hiện theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất trung gian 5, (1*R*,2*S*)-2-methylxyclopentanamin [Wiehl, W.; Frahm, A. W. *Chem. Ber.* 1986, 119, 2668] được sử dụng, thu được 4-{[(1*R*,2*S*)-2-methylxyclopentyl]amino}-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 6). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,70 (s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 1H), 0,93 (d, *J*=6,8, 3H). MS: 252 [M+H]⁺.

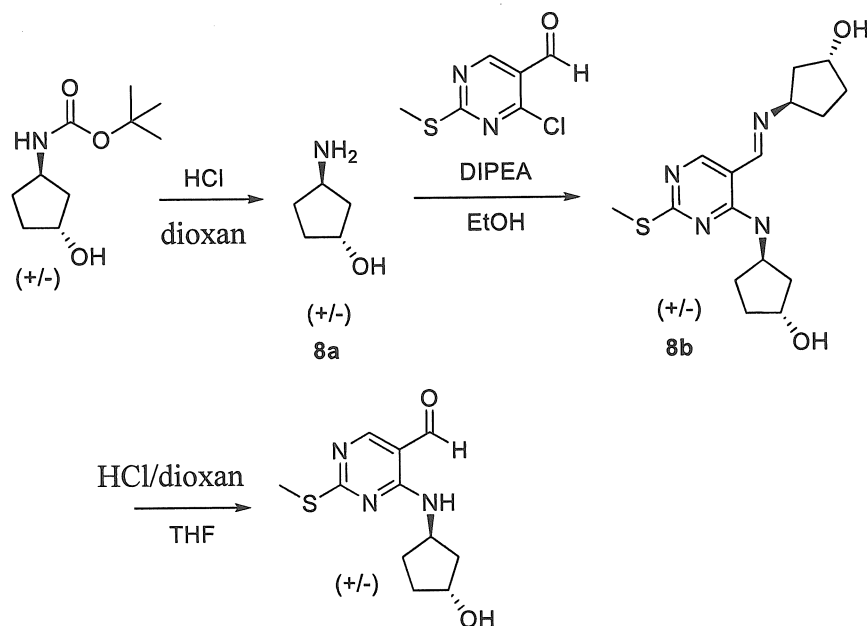
Hợp chất trung gian 7: 4-{[(1*S*,2*R*)-2-methylxyclopentyl]amino}-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt.



Hợp chất trung gian 7

Thực hiện theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất trung gian 5, (1*S*,2*R*)-2-methylxyclopentanamin [Wiehl, W.; Frahm, A. W. *Chem. Ber.* 1986, 119, 2668] được sử dụng, thu được 4-{[(1*S*,2*R*)-2-methylxyclopentyl]amino}-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 7). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,68 (s, 1H), 8,73-8,59 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,45-1,34 (m, 1H), 0,91 (d, *J*=7,0, 3H). MS: 252 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 8: (±)-4-{[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}-2-(methylsulfanyl)-pyrimidin-5-carbaldehyt.



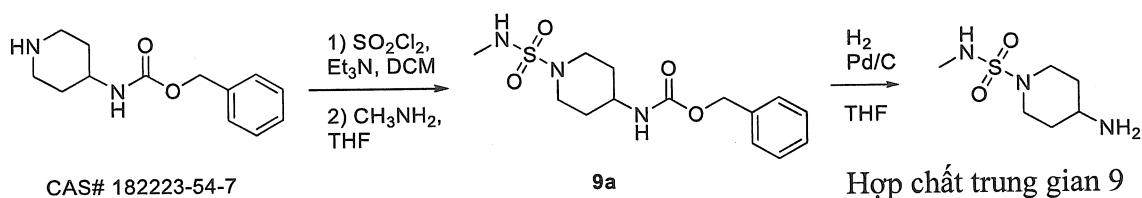
Cho HCl (dung dịch 4,0 mL trong 1,4-dioxan, 20 mL, 80 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0 °C) *tert*-butyl este của axit (±)-*trans*-(3-hydroxy-xyclopentyl)-carbamic (2,03 g, 10,1 mmol) [Kulagowski, J.J. et al. *J. Med. Chem.* 2012 55, 5901] trong 1,4-dioxan (20 mL), và khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 1 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Làm bay hơi dung môi, hòa tan phần cặn trong DCM (50 mL), và cho dung dịch NaOH (502,2 mg, 12,6 mmol) trong nước (1,5 mL) vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, làm khô hỗn hợp phản ứng trên hỗn hợp natri cacbonat khan và natri sulfat khan, lọc, và cô đặc, thu được (±)-*trans*-(3-hydroxy-xyclopentyl amin (hợp chất 8a, 0,68 g, 67%) ở dạng chất lỏng màu hổ phách, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4,29 (br s, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,35 (quin, *J*=6,4 Hz, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,64 (ddd, *J*=3,4, 6,9, 13,0 Hz, 1H), 1,54 (br s, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 1H).

Gia nhiệt dung dịch 4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (613,7 mg, 3,25 mmol) [Zheng, K.; Min Park, C.; Iqbal, S. Hernandez, P.; Park, H.; LoGrasso, P.V.; Feng, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 6, 413], (±)-*trans*-(3-hydroxy-xyclopentyl amin (hợp chất 8a, 0,68 g, 6,7 mmol), và DIPEA (3,0 mL, 17 mmol) trong EtOH (32,5 mL)

trong bể dầu 70 °C trong 18 giờ. Làm bay hơi dung môi và phân bố phần cặn vào giữa NaHCO₃ bão hòa trong nước (50 mL) và EtOAc (50 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên magie sulfat, lọc, và cô đặc. Hòa tan phần cặn dạng gôm màu nâu này trong ACN (20 mL), tạo ra kết tủa. Cô đặc huyền phù đặc đến khô, còn lại sản phẩm imin thô dạng sản phẩm cộng hai phân tử (hợp chất 8b, 0,90 g, 82%) ở dạng chất rắn màu vàng sẫm, với tạp chất không đáng kể. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,96 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,60 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 4,58 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 4,51 (sxt, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,88 (quin, *J*=6,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,10-1,78 (m, 5H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,63-1,45 (m, 4H), 1,38 (tdd, *J*=6,2, 8,7, 12,7 Hz, 1H).

Hòa tan sản phẩm imin thô ở dạng sản phẩm cộng hai phân tử (hợp chất 8b, 0,90 g) trong THF (20 mL) và xử lý bằng HCl (dung dịch 4,0 M trong 1,4-dioxan, 4,1 mL, 16,4 mmol). Chất kết tủa sáng màu lập tức được tạo ra khi tiếp xúc với axit này, làm cản trở việc khuấy. Lại thêm THF (10 mL) vào và lắc hỗn hợp bằng tay và chiếu sóng siêu âm cho đến khi lại khuấy được, sau đó tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 mL). Trong khi khuấy, cho nhỏ giọt NaHCO₃ bão hòa trong nước (30 mL) vào, gây ra sự giải phóng khí ở mức nhẹ nhàng. Tách các lớp của dung dịch hai pha trong thu được và lớp nước tiếp tục được chiết bằng EtOAc (50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên magie sulfat, lọc, và cô đặc, thu được (±)-4-[[[(1*R**,3*R**)-3-hydroxycyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 8, 659,9 mg, 74% từ 4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt) ở dạng dầu màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,74 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,59 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,66 (ddd, *J*=5,9, 7,8, 13,4 Hz, 1H), 1,58-1,41 (m, 2H). MS: 254 [M+H]⁺.

Hợp chất trung gian 9: 4-amino-*N*-metylpiperidin-1-sulfonamit

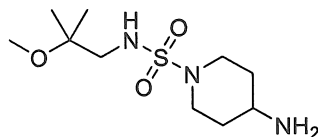


Cho dung dịch benzyl 4-piperidinylcarbamate (CAS# 182223-54-7, 7,0 g, 27 mmol) và triethylamin (3,27 g, 32,3 mmol) trong DCM (80 mL) vào dung dịch được làm lạnh (0 °C) sulfonyl chloride (3,99 g, 29,6 mmol) trong DCM (70 mL), theo cách đủ chậm để giữ nhiệt độ bên trong dưới 10 °C. Lấy bể đá làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lại làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0 °C, sau đó cho nhỏ giọt dung dịch methylamin (2,0 M trong THF, 26,9 mL, 53,8 mmol) và triethylamin (15 mL, 108 mmol) trong DCM (50 mL) vào, giữ nhiệt độ bên trong dưới 10 °C. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bởi vì LCMS cho thấy sự có mặt của còn hợp chất trung gian closulfonyl, làm lạnh dung dịch xuống 0 °C và cho thêm methylamin (2,0 M trong THF, 40 mL, 80 mmol) vào. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tại thời điểm này không còn có thể nhận thấy hợp chất trung gian closulfonyl theo LCMS. Phân bố hỗn hợp phản ứng vào giữa nước (100 mL) và DCM (150 mL x 2). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 50-80% EtOAc trong ete dầu mỏ), thu được benzyl [1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]carbamate (hợp chất 9a, 4,0 g, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,42-7,31 (m, 5H), 5,17-5,06 (m, 2H), 4,73 (d, *J*=6,5 Hz, 1H), 4,12 (q, *J*=4,9 Hz, 1H), 3,67 (d, *J*=12,3 Hz, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,72 (d, *J*=5,3 Hz, 3H), 2,03 (d, *J*=11,3 Hz, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H). MS: 350 [M+Na]⁺.

Khử oxy huyền phù benzyl [1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]carbamate (hợp chất 9a, 4,0 g, 12 mmol) và Pd/C(50% H₂O, 2 g) trong THF (100 mL) và làm sạch bằng hydro (3 chu trình), sau đó khuấy trong bình cầu hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Lọc huyền phù, và cô đặc dịch lọc, thu được sản phẩm thô (2,3 g, độ tinh khiết 85%, hiệu suất 100%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Thực hiện nhiều mẻ theo quy trình này và kết hợp lại, thu được 45 g sản phẩm thô, sau đó, sản phẩm này được tái kết tinh từ DCM nóng, thu được 4-amino-*N*-methylpiperidin-1-sulfonamid tinh khiết (hợp chất trung gian 9, 40 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 3,45-3,37 (m, 2H), 2,75-2,59 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 2H). MS: 194 [M+H]⁺.

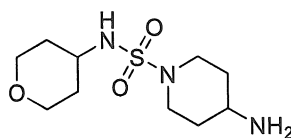
Hợp chất trung gian 10: 4-amino-*N*-(2-methoxy-2-methylpropyl)piperidin-1-sulfonamid.



Hợp chất trung gian 10

Thực hiện theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 9, 2-methoxy-2-methylpropan-1-amin được sử dụng, thu được 4-amino-*N*-(2-methoxy-2-methylpropyl)piperidin-1-sulfonamit (hợp chất trung gian 10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,54-4,42 (m, 1H), 3,67 (d, J =12,3 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,01 (d, J =5,8 Hz, 2H), 2,88-2,76 (m, 3H), 1,89 (d, J =10,5 Hz, 2H), 1,39 (d, J =9,3 Hz, 2H), 1,21 (s, 6H)

Hợp chất trung gian 11: 4-amino-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-1-sulfonamit.

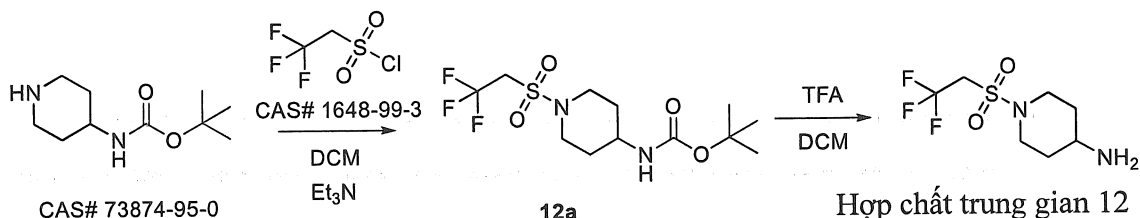


Hợp chất trung gian 11

Thực hiện theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 9, 4-aminotetrahydropyran được sử dụng, thu được hợp chất 4-amino-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-1-sulfonamit (hợp chất trung gian 11). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,24-4,13 (m, 1H), 3,95 (td, J =3,6, 11,7 Hz, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,67 (d, J =12,5 Hz, 2H), 3,43 (dt, J =2,3, 11,7 Hz, 3H), 2,89-2,77 (m, 3H), 2,02-1,86 (m, 5H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 3H)

Các 4-amino-*N*-alkyl-piperidin-1-sulfonamit khác được tổng hợp theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 9 và được sử dụng ở dạng thô, không cần tinh chế hoặc xác định đặc trưng, để điều chế các hợp chất của các ví dụ nêu trong bảng 1.

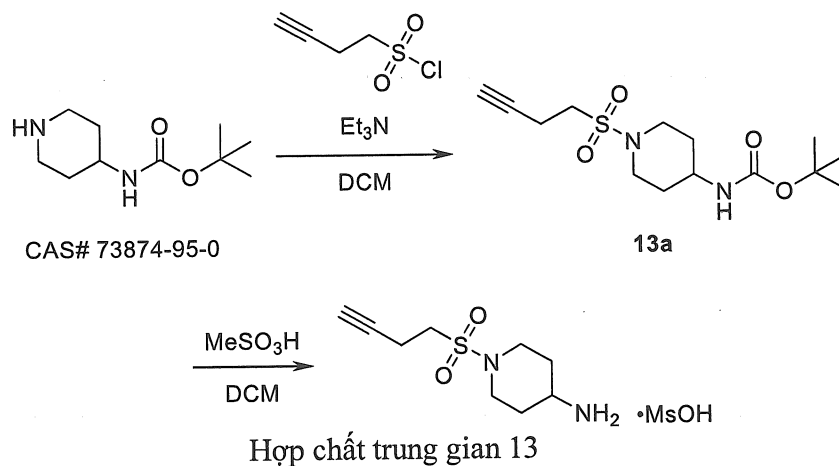
Hợp chất trung gian 12: 1-[(2,2,2-trifloetyl)sulfonyl]piperidin-4-amin trifloaxetat.



Cho 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua (301 mg, 1,65 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng bể đá 4-(N-Boc-amino)piperidin (300 mg, 1,5 mmol) và triethylamin (303 mg, 3 mmol) trong DCM (10 mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô bằng áp suất thấp, thu được *tert*-butyl {1-[(2,2,2-trifloetyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}carbamate (hợp chất 12a, 300 mg, 58%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 4,47 (q, *J*=10,2 Hz, 2H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 1,80 (d, *J*=10,5 Hz, 2H), 1,47-1,27 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Cho axit trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch *tert*-butyl {1-[(2,2,2-trifloetyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}carbamate (hợp chất 12a, 300 mg, 0,87 mmol) trong DCM (10 mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi và làm khô phần cặn bằng áp suất thấp, thu được muối 1-[(2,2,2-trifloetyl)sulfonyl]piperidin-4-amin TFA (hợp chất trung gian 12, 300 mg, 74%) ở dạng gôm màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,05 (br s, 3H), 4,65-4,35 (m, 2H), 3,70 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 3,20 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,95 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 1,98 (d, *J*=10,5 Hz, 2H), 1,66-1,38 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 13: 1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-amin metansulfonat.

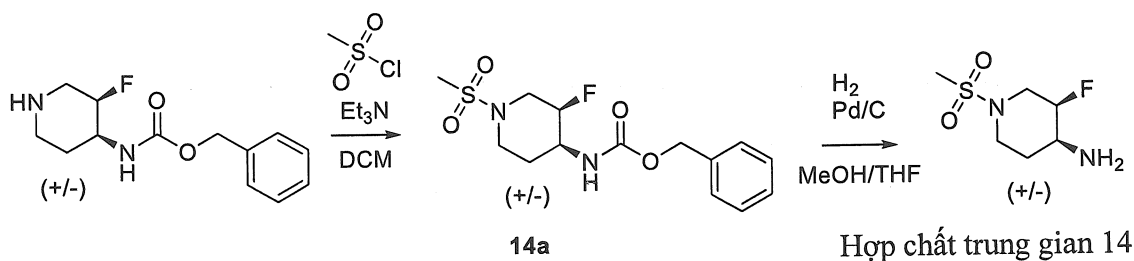


Làm lạnh dung dịch but-3-yn-1-sulfonyl clorua (653 mg, 4,3 mmol) trong DCM (36 mL) trong nitơ trong bể axeton/đá khô. Hòa tan một phần 4-(N-Boc-amino)piperidin rắn (714 mg, 3,6 mmol) trong DCM (8 mL) và cho vào qua bơm tiêm. Cho nhỏ giọt

triethylamin (646 μ L, 4,6 mmol) vào trong 1 phút. Khuấy hỗn hợp trong bể đá làm lạnh trong nitơ trong 30 phút. Trong khi vẫn làm lạnh, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước (10 mL) và nước được khử ion (10 mL). Chiết hỗn hợp bằng DCM (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và làm bay hơi, thu được *tert*-butyl (1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)carbamate (hợp chất 13a, 1,08 g, 96%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,45 (br s, 1H), 3,76 (d, J =12,7 Hz, 2H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,70 (dt, J =2,7, 7,6 Hz, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,03 (dd, J =2,9, 13,1 Hz, 2H), 1,54-1,35 (m, 11H).

Cho axit metansulfonic (318 μ L, 4,8 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl (1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)carbamate (hợp chất 13a, 253 mg, 0,8 mmol) trong DCM (8 mL), và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi và huyền phù hóa phần cặn trong etyl ete (15 mL). Lắng gạn ete ra và làm khô chất rắn bằng áp suất rất thấp ở nhiệt độ trong phòng, thu được 1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-amin metansulfonat (hợp chất trung gian 13, 248 mg, 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,90 (br s, 3H), 3,65 (d, J =12,7 Hz, 2H), 3,27 (t, J =7,5 Hz, 2H), 2,93 (t, J =11,4 Hz, 2H), 2,57 (dt, J =2,6, 7,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 5H), 1,96 (d, J =10,5 Hz, 2H), 1,51 (dq, J =3,9, 12,0 Hz, 2H). MS: 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 14: (+/-)-*cis*-3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin.

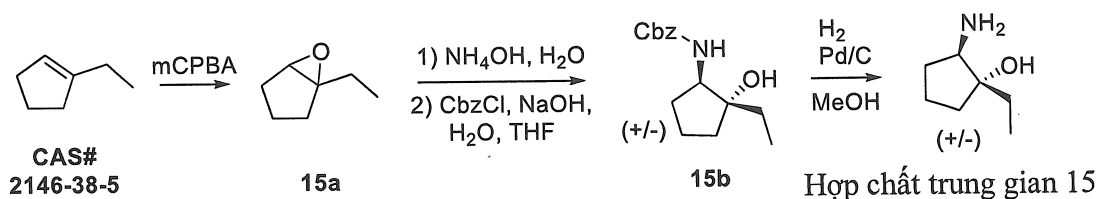


Benzyl este của axit *cis*-(3-flo-piperidin-4-yl)-carbamic triệt quang [Array Biopharma Inc. Patent: Triazolopyridine Compounds as PIM Kinase Inhibitors, WO2010/22081 A1, 2010] được sulfonyl hóa theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 12 và được khử bảo vệ theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 9, thu được (+/-)-*cis*-3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin (hợp chất trung gian 14) ở dạng chất rắn

màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = ppm 4,66 (d, $J=48,4$ Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,00 (dd, $J=36,9$, 14,0 Hz, 1H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,82 (t, $J=8$ Hz, 1H), 1,79-1,73 (m, 2H). MS: 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các sulfonylpiperidin-4-amin được thế alkyl và aryl khác được tổng hợp theo các quy trình điều chế hợp chất trung gian 9, hợp chất trung gian 12, hoặc hợp chất trung gian 13 và được sử dụng ở dạng thô, không cần tinh chế hoặc xác định đặc trưng, để điều chế các hợp chất của các ví dụ được nêu trong bảng 1.

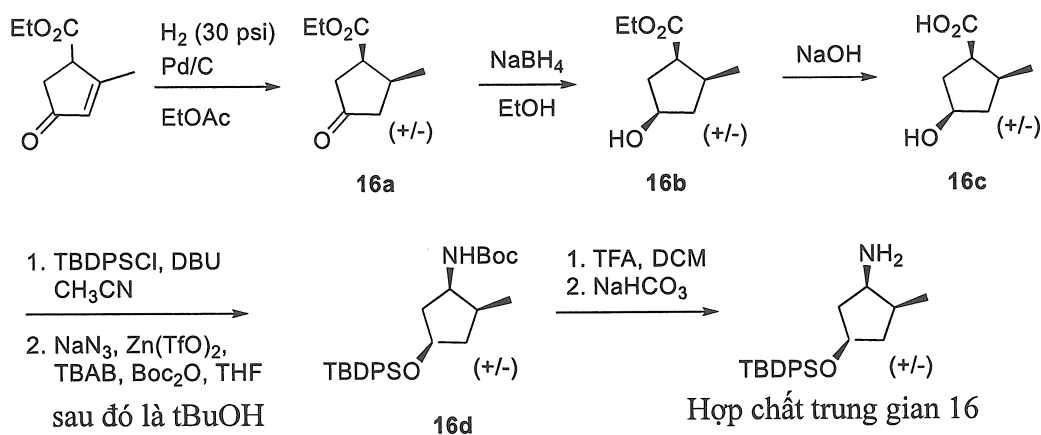
Hợp chất trung gian 15: $(\pm)$ -(1*R**,2*R**)-2-amino-1-ethylcyclopentan-1-ol.



Tiến hành epoxy hóa 1-ethylcyclopenten (CAS#2146-38-5), sau đó mở vòng và khử bảo vệ Cbz theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 1, thu được $(\pm)$ -(1*R**,2*R**)-2-amino-1-ethylcyclopentan-1-ol (hợp chất trung gian 15) ở dạng gồm màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2,86 (dd, $J=3,5$, 6,3 Hz, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,20 (ddd, $J=3,9$, 7,2, 13,1 Hz, 1H), 0,87 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 15 được xử lý thêm theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 2 và phương pháp A để điều chế các hợp chất của các ví dụ 194 và 195, như được nêu trong bảng 1.

Hợp chất trung gian 16: $(\pm)$ -(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylcyclopentan-1-amin.



Cho 10 % trọng lượng Pd/C (6,0 g) vào dung dịch ethyl 2-metyl-4-oxocyclopent-2-en-1-carboxylat [Dolby, L. J. et al. *J. Org. Chem.* 1968, 33(12), 4508] (24,0 g, 119 mmol) trong EtOAc (500 mL). Sục khí hydro vào hỗn hợp trong khoảng 5 phút, sau đó khuấy hỗn hợp trong 30 psi hydro trong 48 giờ. Tháo nguồn hydro ra và hỗn hợp được làm sạch bằng nitơ trong 5 phút. Lọc Pd/C ra bằng cách sử dụng đệm Celite®, rửa bằng etyl axetat. Cô đặc dịch lọc, thu được 24 g dầu màu vàng. Tinh chế dầu thô này bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc từ 10/1 đến 3/1), thu được (±)-ethyl (1*R**,2*S**)-2-metyl-4-oxocyclopentan-1-carboxylat (hợp chất 16a, 19,3 g, 80%) ở dạng một dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,16-4,09 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,63 (td, *J*=7,4, 14,6 Hz, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,22 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

Làm lạnh dung dịch (±)-ethyl (1*R**,2*S**)-2-metyl-4-oxocyclopentan-1-carboxylat (hợp chất 16a, 10 g, 59 mmol) trong etanol (300 mL) xuống 0 °C trong nitơ. Cho từng phần nhỏ natri bohydrua (1,11 g, 29,4 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 1 giờ. Tôi dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (50 mL), sau đó là nước (50 mL) để hòa tan chất rắn bất kỳ. Loại bỏ etanol bằng áp suất thấp và chiết phần cặn trong nước bằng MTBE (2 × 300 mL). Lóp hữu cơ thu gom được được rửa bằng NaCl (500 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô đặc bằng áp suất thấp, thu được (±)-ethyl (1*R**,2*S**,4*R**)-4-hydroxy-2-metylxcyclopentan-1-carboxylat (hợp chất 16b, 9,9 g, 97%) ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,24-4,16 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,57 (br s, 1H), 2,74 (dt, *J*=3,8, 7,4

Hz, 1H), 2,29-2,11 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,89 (td, $J=3,6, 14,2$ Hz, 1H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 3H), 0,95 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

Khuấy hỗn hợp ($\pm$)-ethyl (1*R**,2*S**,4*R**)-4-hydroxy-2-methylxyclopentan-1-carboxylat (16b, 9,9 g, 57 mmol) trong NaOH trong nước (115 mL, 1 M, 115 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cho MTBE (100 mL) vào và tách các lớp. Làm lạnh lớp nước xuống 0 °C và axit hóa đến độ pH=1 bằng cách bổ sung từ từ HCl trong nước (5N). Chiết huyền phù nước này bằng EtOAc (4 x 200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaCl bão hòa trong nước (100 mL), làm khô trên magie sulfat khan, lọc và cô đặc, thu được axit ($\pm$)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-hydroxy-2-methylxyclopentan-1-carboxylic (hợp chất 16c, 7,9 g, 95%) ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,01 (br s, 1H), 4,67 (br s, 1H), 4,02 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,67 (q, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,19 (td, $J=7,1, 14,1$ Hz, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 1H), 0,93 (d, $J=6,3$ Hz, 3H).

Khuấy dung dịch axit ($\pm$)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-hydroxy-2-methylxyclopentan-1-carboxylic (hợp chất 16c, 7,9 g, 55 mmol), *tert*-butyl(clo)diphenylsilan (TBDPSCI, 15,8 g, 57,5 mmol), và DBU (10 g, 66 mmol) trong axetonitril (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và phân bố vào giữa DCM và amoni clorua bão hòa trong nước. Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng từ 100% DCM đến DCM/MeOH 20/1), thu được axit ($\pm$)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylxyclopentan-1-carboxylic (18 g, 85%) ở dạng dầu màu vàng không tinh khiết mà được sử dụng ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

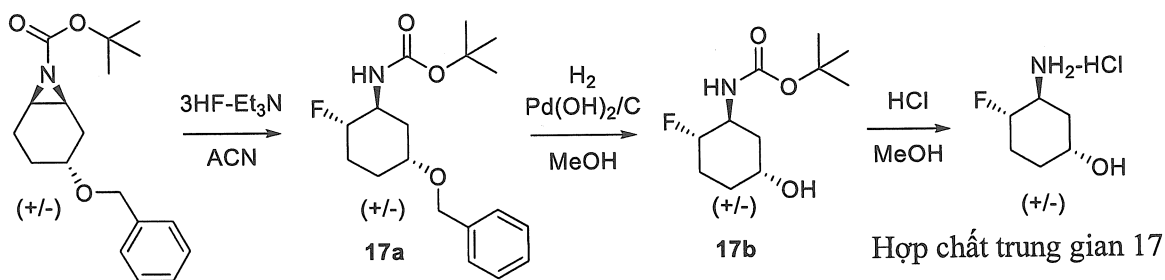
Cho di-*tert*-butyl dicacbonat (599 mg, 2,74 mmol) vào dung dịch axit ($\pm$)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylxyclopentan-1-carboxylic (700 mg, 1,83 mmol), natri azit (297 mg, 4,57 mmol), tetrabutylamoni bromua (TBAB, 118 mg, 0,366 mmol), và kẽm triflat (200 mg, 0,549 mmol) trong THF (20 mL). Khuấy hỗn hợp trong một ống được bịt kín trong argon ở 60 °C trong 24 giờ, sau đó cho *tert*-butanol (67,8 mg, 0,915 mmol) vào qua bơm tiêm. Tiếp tục khuấy ở 60 °C thêm 24 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và tôi dập tắt phản ứng bằng NaNO₂ 10% trong nước (10 mL). Cho etyl axetat vào và khuấy hỗn hợp hai pha trong 30 phút ở nhiệt

độ trong phòng. Tách hai lớp ra, và rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (15 mL), và nước muối (15 mL). Làm khô dung dịch hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô đặc, thu được 16d thô ở dạng dầu màu vàng. Thực hiện riêng rẽ tổng cộng bảy mẻ cho 700 mg như được mô tả trên đây, sau đó kết hợp các mẻ và tinh chế bằng sắc ký silica gel (ete dầu mỏ/EtOAc 10/1), thu được ($\pm$)-*tert*-butyl ((1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-metylxyclopentyl)carbamate (hợp chất 16d, 3,3 g, 56% từ tổng cộng bảy mẻ với mỗi mẻ 700 mg). MS: 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,62-7,57 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 6H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 3,77-3,61 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,66 (td, $J=6,6, 12,9$ Hz, 1H), 1,37 (s, 10H), 1,00 (s, 9H), 0,88 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). Phân tích 2D NMR đã xác nhận giả thiết hóa học lập thể tương đối của tất cả *cis*.

Cho axit trifloaxetic (10 mL) vào dung dịch ($\pm$)-*tert*-butyl ((1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-metylxyclopentyl)carbamate (hợp chất 16d, 1,9 g, 4,2 mmol) trong DCM (30 mL), và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô đặc dung dịch phản ứng, pha loãng phần cặn bằng DCM (100 mL), và cho NaHCO_3 (50 mL) bão hòa trong nước vào để trung hòa axit còn lại. Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được, lọc và cô đặc, thu được ($\pm$)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-metylxyclopentan-1-amin thô (hợp chất trung gian 16, 1,5 g) ở dạng một dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,72 (dd, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J=1,5, 3,5, 7,8$ Hz, 3H), 7,48-7,32 (m, 6H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,08 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,79 (br s, 1H), 1,68 (td, $J=3,2, 13,9$ Hz, 1H), 1,51-1,39 (m, 1H), 1,13-0,95 (m, 12H).

Xử lý thêm hợp chất trung gian 16 theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 5, bằng cách cộng $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ vào etyl 4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carboxylat, khử este này bằng LAH, và oxy hóa rượu thu được bằng MnO_2 . Nhóm bảo vệ *tert*-butyldiphenylsilyl cũng được cắt ra trong quá trình khử LAH. Quy trình tổng hợp sau đó được thực hiện theo phương pháp A, thu được các hợp chất của các ví dụ 199 và 200, như được nêu trong bảng 1.

Hợp chất trung gian 17: ($\pm$)-(1*R**,3*S**,4*S**)-3-amino-4-floxyclohexan-1-ol hydroclorua.



Trong bình polypropylen được bịt kín, khuấy dung dịch $(\pm)$ -*tert*-butyl $((1S^*,3R^*,6R^*)$ -3-(benzyloxy)-7-azabicyclo[4.1.0]heptan-7-carboxylat [Crotti, P. et al. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2514] (4,0 g, 13 mmol) và triethylamin trihydroflorua (12,8 g, 79,2 mmol) trong axetonitril (10 mL) ở 90 °C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp vào giữa nước và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc từ 10/1 đến 1/1), thu được 2,4 g sản phẩm mong muốn nhưng có độ tinh khiết 85% theo HPLC. Tinh chế tiếp chất liệu này bằng HPLC điều chế, thu được $(\pm)$ -*tert*-butyl $((1S^*,2S^*,5R^*)$ -5-(benzyloxy)-2-floxycyclohexyl)carbamate (hợp chất 17a, 1,88 g, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,47-7,18 (m, 5H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,40-4,18 (m, 1H), 3,92 (br dd, J =3,9, 10,7 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,16 (br dd, J =1,8, 11,0 Hz, 1H), 2,04-1,84 (m, 3H), 1,57-1,39 (m, 11H).

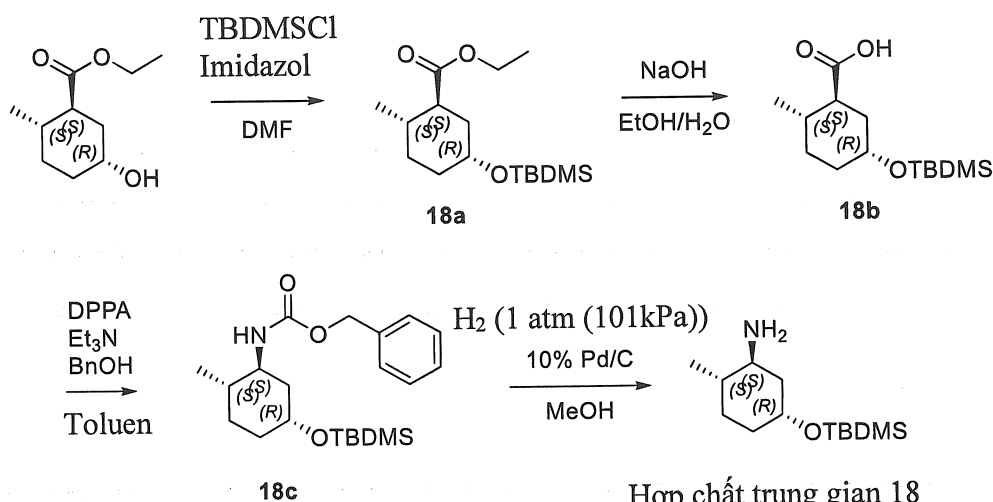
Khuấy dung dịch $(\pm)$ -*tert*-butyl $((1S^*,2S^*,5R^*)$ -5-(benzyloxy)-2-floxycyclohexyl)carbamate (hợp chất 17a, 1,88 g, 5,81 mmol) và $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,0 g) trong metanol (100 mL) trong 45 psi hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc chất xúc tác ra và cô đặc dịch lọc, thu được $(\pm)$ -*tert*-butyl $((1S^*,2S^*,5R^*)$ -2-flo-5-hydroxycyclohexyl)carbamate (hợp chất 17b, 1,36 g, 100%) ở dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4,42-4,15 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,33 (td, J =1,6, 3,3 Hz, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Cho HCl 4 M trong MeOH (20 mL, 80 mmol) vào dung dịch $(\pm)$ -*tert*-butyl $((1S^*,2S^*,5R^*)$ -2-flo-5-hydroxycyclohexyl)carbamate (hợp chất 17b, 1,36 g, 5,83 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc

và làm đông khô, thu được $(\pm)$ -(1*R**,3*S**,4*S**)-3-amino-4-floxyclohexan-1-ol hydroclorua (hợp chất trung gian 17, 0,985 g, 100%) ở dạng chất rắn hút ẩm màu trắng. MS: 134,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 4,75-4,52 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), ¹⁹F NMR (376MHz, D₂O) δ = -179,8 (s, 1F).

Hợp chất trung gian 17 được sử dụng mà không cần tin chế thêm như được mô tả cho hợp chất trung gian 3 và theo phương pháp A, thu được các hợp chất của các ví dụ 217-220 được thể hiện trong bảng 1.

Hợp chất trung gian 18: (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-metylxclohexan-1-amin.



Khuấy dung dịch ethyl (1*S*,2*S*,5*R*)-5-hydroxy-2-metylxclohexan-1-carboxylat [Raw, A.S. and Jang, E.B. *Tetrahedron* 2000, 56, 3285-3290] (6,25 g, 33,6 mmol), imidazol (6,85 g, 101 mmol), và *tert*-butyl(clo)diphenylsilan (18,4 g, 67,1 mmol) trong DMF (80 mL) ở 20 °C trong 40 giờ. Tôi đập tắt phản ứng bằng nước được khử ion (200 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 80 mL). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng etyl axetat trong pet. ete), thu được ethyl (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylxclohexan-1-carboxylat (18a, 10,5 g, 74%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,72-7,62 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H),

4,21-4,02 (m, 3H), 2,67-2,50 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,52-1,32 (m, 3H), 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,10-1,07 (m, 9H), 0,95 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

Khuấy hỗn hợp natri hydroxit (4,71 g, 118 mmol) và (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylxyclohexan-1-carboxylat (18a, 5,0 g, 11,8 mmol) trong ethanol (80 mL) và nước được khử ion (80 mL) ở 80 °C trong 15 giờ. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi và trung hòa phần cặn trong nước đến độ pH=6 bằng HCl 1N. Chiết sản phẩm bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng etyl axetat trong pet. ete), thu được axit (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylxyclohexan-1-carboxylic (hợp chất 18b, 2,55 g, 55%) ở dạng chất rắn màu sẫm sáng. SFC không đối xứng cho thấy không có sự epime hóa. [Đỉnh chính ở nhiệt độ trong phòng 2,72 phút, phương pháp SFC không đối xứng: Cột: ChiralCel OJ-H 150×4,6mm I.D., 5μm. Pha động: A: CO₂ B: ethanol (0,05% DEA). Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,5 phút và giữ ở 40% trong 3 phút, sau đó ở 5% B trong 1,5 phút. Tốc độ dòng: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột là 40 °C].

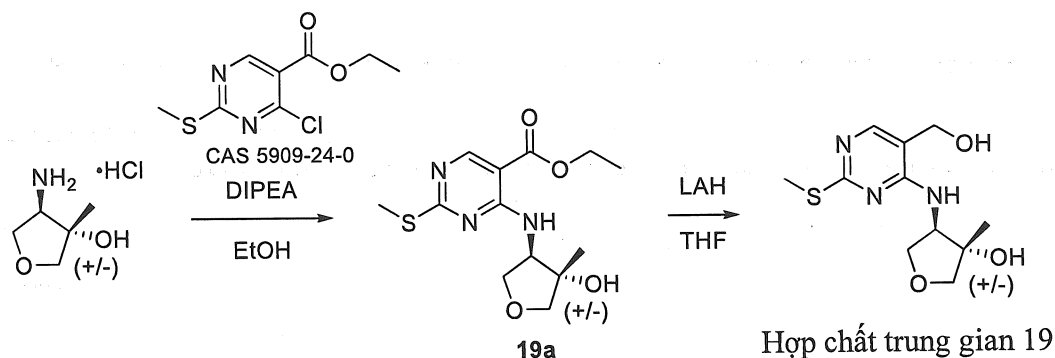
Khuấy dung dịch axit (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylxyclohexan-1-carboxylic (18b, 4,0 g, 10,1 mmol), triethylamin (3,1 g, 30,3 mmol), và diphenyl phosphoryl azit (DPPA, 4,2 g, 15,1 mmol) trong toluen (100 mL) ở 110 °C trong 3 giờ. Cho rượu benzylic (5,5 g, 50,4 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 110 °C trong 32 giờ nữa. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng etyl axetat trong pet. ete), thu được benzyl ((1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylxyclohexyl)carbammat (hợp chất 18c, 2,8 g, 55%) ở dạng một dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,79-7,62 (m, 4H), 7,48-7,31 (m, 11H), 5,26-5,07 (m, 2H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,92-3,71 (m, 1H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 3H), 1,14-1,01 (m, 12H). MS; 524 [M+Na]⁺.

Xử lý benzyl ((1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylxyclohexyl)carbammat (hợp chất 18c, 3,50 g, 6,98 mmol) trong metanol (75 mL) bằng 10% paladi trên cacbon (350 mg) và khuấy ở 30 °C trong bình cầu hydro trong 16 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và làm bay hơi dịch lọc, thu được (1*S*,2*S*,5*R*)-5-

((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylxyclohexan-1-amin (hợp chất trung gian 18, 2,5 g, 98%) ở dạng một dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,77-7,61 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H), 4,26-4,09 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 3H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,09 (s, 12H). MS: 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 18 được sử dụng để tổng hợp theo quy trình tổng hợp hợp chất trung gian 3 và phương pháp A, có việc khử bảo vệ silyl bằng TBAF như một bước bổ sung trước khi oxy hóa thioete bằng OXONE®, thu được hợp chất của ví dụ 216, như được nêu trong bảng 1.

Hợp chất trung gian 19: ($\pm$)-(3*S**,4*R**)-4-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-3-metyltetrahydrofuran-3-ol.



Thực hiện theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 5, cộng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ vào etyl 4-clo-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carboxylat (CAS# 5909-24-0) (6,0 g, 26 mmol), và ($\pm$)-(3*S**,4*R**)-4-amino-3-metyltetrahydrofuran-3-ol hydroclorua [Eli Lilly and Co. Patent: Selective Androgen Receptor Modulators. WO 2013/055577 A1, 2013] (6,1 g, 28 mmol) bằng diisopropyletyl amin (20 g, 155 mmol) trong etanol (120 mL), thu được ($\pm$)-etyl 4-(((3*R**,4*S**)-4-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-yl)amino)-2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylat (hợp chất 19a, 6,2 g, 77%), sau đó sản phẩm này được khử bằng LAH (1,91 g, 50,5 mmol) trong THF (150 mL). Sau khi làm tinh sạch bằng nước, tách chất đồng phân chính bằng HPLC điều chế, thu được ($\pm$)-(3*S**,4*R**)-4-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-3-metyltetrahydrofuran-3-ol (hợp chất trung gian 19, 1,51 g, 33%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz,

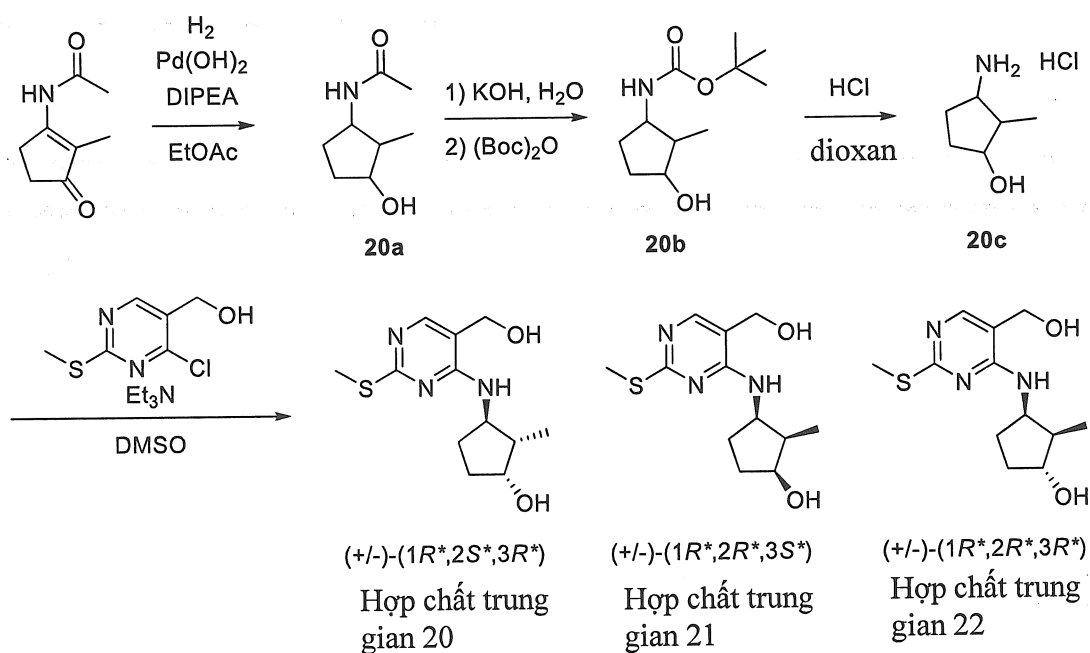
CDCl_3) δ = 7,80 (s, 1H), 6,08 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 3H), 4,36 (dd, $J=9,16$, 7,65 Hz, 1H), 3,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J=9,16$, 6,90 Hz, 1H), 2,54-2,49 (m, 3H), 1,26 (s, 3H).

Oxy hóa hợp chất trung gian 19 thành aldehyt tương ứng bằng cách sử dụng MnO_2 theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 5, và xử lý tiếp theo phương pháp A để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ 197 và 198 và ví dụ 198, như được nêu trong bảng 1.

Hợp chất trung gian 20: $(\pm)\text{-(1R}^*,2\text{S}^*,3\text{R}^*)\text{-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylxcyclopentan-1-ol}$.

Hợp chất trung gian 21: $(\pm)\text{-(1R}^*,2\text{R}^*,3\text{S}^*)\text{-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylxcyclopentan-1-ol}$.

Hợp chất trung gian 22: $(\pm)\text{-(1R}^*,2\text{R}^*,3\text{R}^*)\text{-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylxcyclopentan-1-ol}$.



Hydro hóa huyền phù *N*-(2-metyl-3-oxocyclopent-1-en-1-yl)axetamid [Huang, K.; Guan, Z.-H.; Zhang, X., *Tet. Lett.*, 2014, 55, 1686 – 1688] (17,6 g, 115 mmol), Pd(OH)_2 20% (ướt) (4,4 g, 28,8 mmol), và DIPEA (37,2 g, 288 mmol) trong etyl axetat (80 mL) trong thiết bị phản ứng bằng thép không gỉ ở áp suất 20 Bar (2 MPa) và 80 °C

trong 18 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Celite®, và rửa bánh lọc bằng ethyl axetat (100 mL) và nước (100 mL). Tách các lớp dịch lọc hai pha, và chiết lớp nước bằng ethyl axetat (3 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat và cô đặc, thu được hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của *N*-(3-hydroxy-2-methylxyclopentyl)axetamit (hợp chất 20a, 2,32 g), ở dạng dầu màu vàng. Một hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang 20a khác còn lại trong lớp nước, chúng không được tách nhưng được sử dụng trong dung dịch. Cả hai phân đoạn được sử dụng ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Cho từng phần kali hydroxit rắn (8,21 g, 146 mmol) vào dung dịch *N*-(3-hydroxy-2-methylxyclopentyl)axetamit (hợp chất 20a, 2,30 g, từ các dịch chiết hữu cơ ở trên) trong nước (100 mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 90 °C trong 72 giờ. Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, cho di-*tert*-butyl-dicacbonat (6,39 g, 29,3 mmol) và tetrahydrofuran (150,0 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Sau khi làm tinh sạch bằng nước, tinh chế các sản phẩm bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-80% ethyl axetat/heptan), thu được *tert*-butyl (3-hydroxy-2-methylxyclopentyl)carbammat (hợp chất 20b, 3,15 g) ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Lớp nước từ bước đầu tiên, chứa hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang 20a khác, được thủy phân và bảo vệ Boc theo cùng quy trình, thu được mẻ thứ hai của hợp chất 20b (10,1 g, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang).

Xử lý dung dịch *tert*-butyl (3-hydroxy-2-methylxyclopentyl)carbammat (hợp chất 20b, 9,3 g, 43,2 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) bằng axit clohydric (216 mL, dung dịch 4M trong 1,4-dioxan, 864 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi các chất dễ bay hơi, thu được 3-amino-2-methylxyclopentan-1-ol hydroclorua thô (hợp chất 20c, 7,0 g) ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, mà được sử dụng trong phản ứng sau đó mà không cần tinh chế thêm. Các mẻ khác của hợp chất 20b được xử lý theo cách tương tự, thu được các mẻ hợp chất 20c có hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang khác nhau.

Gia nhiệt dung dịch 3-amino-2-methylxyclopentan-1-ol hydroclorua thô (hợp chất 20c, 7,0 g, 60,78 mmol, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang), diisopropyletyl amin (39,3 g, 304 mmol), [4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol (CAS#

1044145-59-6) (11,6 g, 60,8 mmol) trong DMSO (20 mL) đến 50 °C trong 48 giờ. Cho triethylamin (18,5 g, 182 mmol) vào, và tiếp tục gia nhiệt trong 20 giờ nữa. Rót hỗn hợp phản ứng vào đá/nước và chiết bằng ethyl axetat (3 x 100 mL). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (3 x 100 mL), rửa bằng nước được khử ion (100 mL), làm khô trên natri sulfat và cô đặc, thu được 3-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclopentan-1-ol ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Các mẻ hợp chất 20c khác được xử lý theo cách tương tự, thu được các hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang khác nhau.

Phân tách các hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang khác nhau của 3-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclopentan-1-ol thành bốn cặp triệt quang riêng rẽ bằng cách thực hiện vài bước kết tinh, sắc ký nhanh, và HPLC điều chế không phải dạng không đối xứng. Hóa học lập thể của các cặp chất đồng phân đối ảnh thu được được xác định bằng 2-D NMR.

(±)-(1*R**,2*S**,3*R**)-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclopentan-1-ol (hợp chất trung gian 20): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (s, 1H), 6,46 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 5,10 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 4,33 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 4,24 (quin, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,99 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,27-1,41 (m, 1H), 0,94 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS: 270 [M+H]⁺.

(±)-(1*R**,2*R**,3*S**)-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclopentan-1-ol (hợp chất trung gian 21): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (s, 1H), 6,57 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 5,11 (t, *J*=5,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,32 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,86-4,13 (m, 1H), 3,48-3,69 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,93-2,08 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 1H), 1,44-1,62 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). MS: 270 [M+H]⁺.

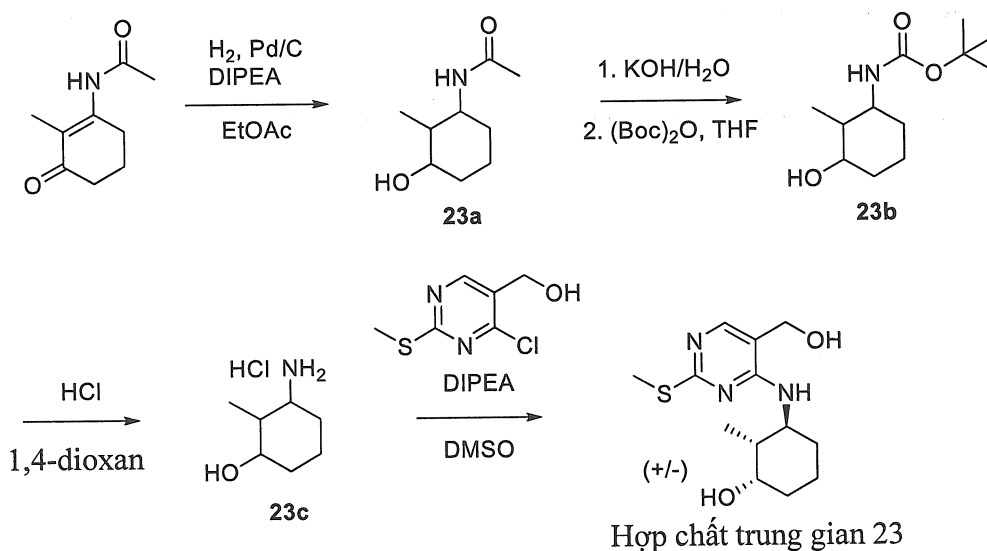
(±)-(1*R**,2*R**,3*R**)-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclopentan-1-ol (hợp chất trung gian 22): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (s, 1H), 6,34 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 5,21 (t, *J*=5,4 Hz, 1H), 4,57-4,70 (m, 2H), 4,25-4,41 (m, 2H), 3,74 (quin, *J*=5,1 Hz, 1H), 2,34-2,46 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,89-

2,00 (m, 1H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,31-1,47 (m, 1H), 0,74 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). MS: 270 $[M+H]^+$.

Cặp thứ tư trong bốn cặp chất đồng phân đối ảnh có thể có cũng được tách, nhưng không được sử dụng trong tổng hợp tiếp theo. $(\pm)$ -(1*R**,2*S**,3*S**)-3-((5-(hydroxymethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclopentan-1-ol: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,78 (s, 1H), 6,64 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 5,13 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,44-4,62 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,89-4,05 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,91-2,04 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,54-1,73 (m, 2H), 0,89 (d, $J=7,1$ Hz, 3H). MS: 270 $[M+H]^+$.

Oxy hóa riêng rẽ hợp chất trung gian 20, hợp chất trung gian 21, và hợp chất trung gian 22 thành các aldehyt tương ứng bằng cách sử dụng MnO_2 và thực hiện theo quy trình điều chế hợp chất trung gian 1, và xử lý thêm theo phương pháp A và các phương pháp tổng hợp chung khác được mô tả ở đây để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ 201-210 được nêu trong bảng 1.

Hợp chất trung gian 23: $(\pm)$ -(1*S**,2*R**,3*S**)-3-((5-(hydroxymethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylxyclohexan-1-ol



Hydro hóa dung dịch *N*-(2-methyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)axetamid [CAS# 36887-93-1] (20 g, 120 mmol), DIPEA (38,8 g, 300 mmol) và 20 % Pd/C (2 g, 12 mmol)

trong etyl axetat (80 mL) trong bình bằng thép không gỉ trong 20 bar (2 MPa) hydro ở 80 °C trong 20 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng khi vẫn nóng, và rửa bánh lọc bằng etyl axetat nóng. Cô đặc dịch lọc thu gom được và kết tinh cặn rắn trong DCM/heptan, thu được hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của *N*-(3-hydroxy-2-metylxyclohexyl)axetamit (hợp chất 23a, 10,0g, 51%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Cho từng phần kali hydroxit rắn (22,9 g, 409 mmol) vào dung dịch *N*-(3-hydroxy-2-metylxyclohexyl)axetamit (hợp chất 23a, 7,0 g, 40 mmol) trong nước (200,0 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C trong 24 giờ và sau đó đến 90 °C trong 72 giờ nữa. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng và cho di-*tert*-butyl dicacbonat (9,8 g, 45,0 mmol) và tetrahydrofuran (150 mL) vào. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Chiết dung dịch bằng etyl axetat (3 x 100 mL) và thu gom các phần chiết hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong heptan), thu được *tert*-butyl (3-hydroxy-2-metylxyclohexyl)carbammat (hợp chất 23b, 2,50 g, 30%) ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,20-4,60 (m, 1H), 3,84-4,04 (m, 1H), 3,44-3,66 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 1H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,14-1,42 (m, 2H), 0,95-1,12 (m, 3H).

Xử lý dung dịch *tert*-butyl (3-hydroxy-2-metylxyclohexyl)carbammat (hợp chất 23b, 2,50g, 10,9 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) bằng axit clohydric (40,9 mL, dung dịch 4M trong 1,4-dioxan, 164 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi và làm khô phần cặn trong tủ sấy chân không trong 72 giờ, thu được hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của 3-amino-2-metylxyclohexan-1-ol hydroclorua (hợp chất 23c, 1,68 g, 93%) ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,57-8,28 (m, 3H), 3,58-3,78 (m, 1H), 2,55-3,19 (m, 1H), 1,71-2,01 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,06-1,51 (m, 3H), 0,70-1,06 (m, 3H).

Gia nhiệt dung dịch [4-clo-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-yl]metanol (CAS# 1044145-59-6) (2 g, 10,5 mmol), 3-amino-2-metylxyclohexan-1-ol hydroclorua (hợp chất 23c 1,5 g, 11,7 mmol, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) và DIPEA (4,5 g, 35,1 mmol) trong DMSO (20,0 mL) đến 50 °C trong 20 giờ, sau đó rót vào

đá/nước đá và chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Rửa các phân chiết hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước (3 x 50 mL), làm khô trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng 0-100% etyl axetat trong heptan. Phương pháp này đủ khả năng tách chất đồng phân không đối quang mong muốn, ($\pm$)-(1*S**,2*R**,3*S**)-3-((5-(hydroxymetyl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylxclohexan-1-ol (hợp chất trung gian 23, 169 mg, 5,7%, cực cuối của các đỉnh sản phẩm) ở dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể tương đối được xác định bằng 2-D NMR. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,79 (s, 1H), 6,30 (d, J =8,6 Hz, 1H), 5,12 (t, J =5,5 Hz, 1H), 4,36 (d, J =3,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J =5,5 Hz, 2H), 4,05-4,17 (m, 1H), 3,77 (br s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,78-1,94 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,11-1,29 (m, 2H), 0,89 (d, J =6,8 Hz, 3H). MS: 284 [M+H]⁺.

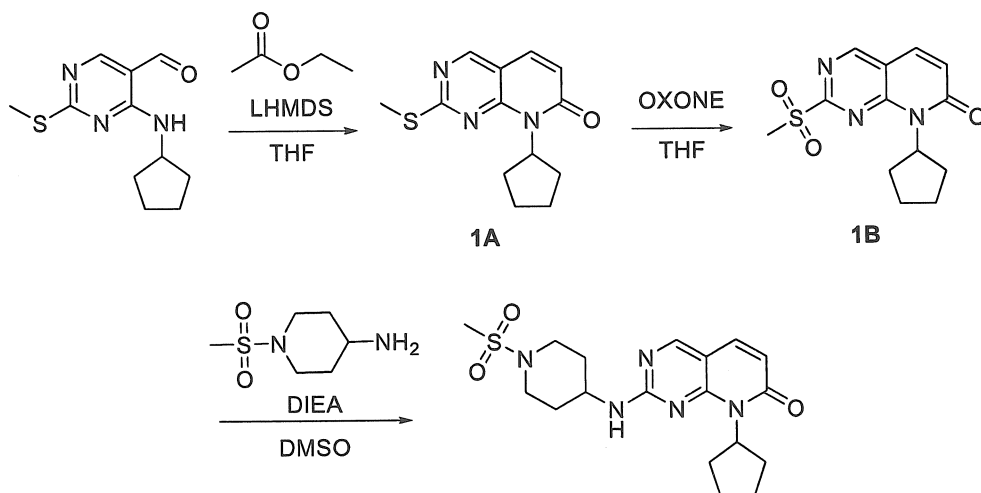
Oxy hóa hợp chất trung gian 23 thành aldehyt tương ứng bằng MnO₂, sau đó xử lý thêm theo phương pháp A để tổng hợp các hợp chất của các ví dụ 221 và 222 được nêu trong bảng 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp chung và các ví dụ đại diện

Phương pháp A (Vòng hóa Aldol)

Ví dụ 1: 8-xyclopentyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on



Hợp chất của ví dụ 1

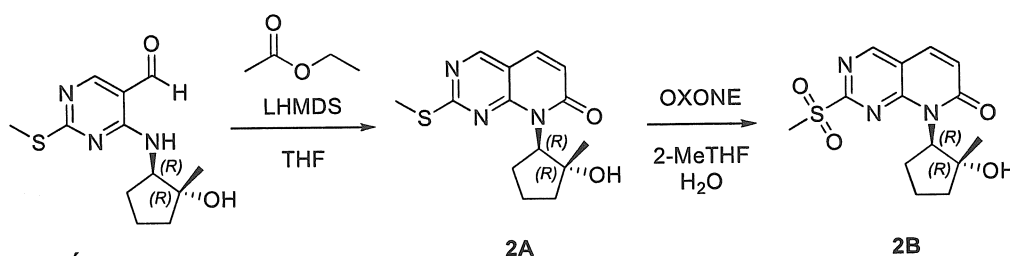
Cho EtOAc (2,23 g, 25,3 mmol) vào dung dịch 4-(xyclopentylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt [VanderWel, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2371] (2,0 g, 8,4 mmol) trong THF khan (50 mL) ở -70°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 15 phút, sau đó cho nhỏ giọt LHMDS (1,0 M trong THF, 29,5 mmol, 29,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -70°C trong 30 phút và sau đó ở 20°C trong 16 giờ. Làm lạnh dung dịch trong bể đá, tôi dập tắt phản ứng bằng nước, và sau đó chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NH_4Cl trong nước (30 mL), và NaCl bão hòa trong nước (30 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/EtOAc từ 10/1 đến 3/1), thu được 8-xyclopentyl-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 1A, 2,01 g, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS: 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Cho OXONE®, (23,5 g, 38,3 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) 8-xyclopentyl-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 1A, 5,0 g, 19,13 mmol) trong THF (100 mL) và nước (20 mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (300 mL), rửa bằng nước (100 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc, thu được 8-xyclopentyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on thô (1B, 5,40 g, 96%) ở dạng chất rắn màu sẫm. MS: 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

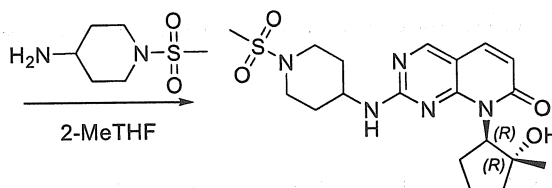
Khuấy dung dịch 8-xyclopentyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on thô (1B, 5,40 g, 17,0 mmol), 4-amino-1-metansulfonylpiperidin (CAS#

402927-97-3, 5,34 g, 24,9 mmol) và DIPEA (14,7 mL, 82,8 mmol) trong DMSO (70 mL) ở 65 °C trong 18 giờ. pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (150 mL), rửa bằng NH₄Cl trong nước (80 mL x 2), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc đến khô. Tái kết tinh sản phẩm thô này bằng 1/2 EtOAc:ete dầu mỏ (50 mL), thu được 8-xyclopentyl-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 1, 4,65 g, 72%) ở dạng chất rắn màu sẫm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,68-8,54 (m, 1H), 7,88 (d, *J*=6,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,28-6,16 (m, 1H), 5,92-5,74 (m, 1H), 4,02-3,82 (m, 1H), 3,58 (d, *J*=10,8 Hz, 2H), 2,96-2,82 (m, 5H), 2,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 2,19 (br s, 1H), 2,03-1,91 (m, 4H), 1,78-1,55 (m, 6H). MS: 392 [M+H]⁺.

Ví dụ 2: 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on



Hợp chất trung gian 2



Hợp chất của ví dụ 2

Cho 4-{[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]amino}-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt rắn (hợp chất trung gian 2, 34,2 g, 128 mmol), THF (400 mL), và EtOAc (33,4 mL, 333 mmol) vào bình ba cổ 2L có lắp cánh khuấy cơ khí và nhiệt kế bên trong. Làm sạch dung dịch bằng nito và làm lạnh trong bể MeOH-đá đến nhiệt độ bên trong −5 °C. Qua ống dẫn lưu, cho LHMDS (dung dịch 1,0 M trong THF, các chai mới mở 4 x 100 mL, 400 mmol) vào, đủ chậm để giữ nhiệt độ bên trong ở −5 °C. Chất kết tủa màu vàng nhạt bắt đầu được tạo ra sau khi cho ~300 mL dung dịch LHMDS vào. Tiếp tục khuấy trong khi hỗn hợp ấm dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh dung dịch màu đỏ thu được trong bể đá-nước đến nhiệt độ bên trong ~3

°C, sau đó cho EtOH (224 mL, 3840 mmol) vào qua ống dẫn lưu, đủ chậm để giữ nhiệt độ bên trong ở ~3 °C. Khuấy hỗn hợp trong bể đá trong 1 giờ, sau đó lấy bể đá làm lạnh ra, để ẩm dung dịch đến nhiệt độ bên trong 20 °C, và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Làm bay hơi dung môi, pha loãng phần cặn bằng nước (180 mL) và NaCl bão hòa trong nước (180 mL), và chiết lớp nước bằng EtOAc (700 mL, then 600 mL x 2). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat và cô đặc thành một bột màu nâu vàng nhạt (43,8 g). Hòa tan bột này trong EtOAc (70 mL) và chiếu sóng siêu âm để gây kết tủa. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc (10 mL), và làm khô, thu được 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 2A, 21,4 g, 58%, >99%ee) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,61 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 5,84 (t, *J*=8,6 Hz, 1H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). MS: 292 [M+H]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² = -12,9 (*c* 1,0, MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >99%ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Chiralpak AD-3, 4,6 x 100mm, 3μm được gia nhiệt đến 25 °C và rửa giải bằng pha động CO₂ và 40% metanol tốc độ dòng ở 4,0 mL/phút và duy trì áp suất ra 120 bar (12 MPa). Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 0,85 phút.

Làm bay hơi nước cái từ hỗn hợp kết tủa đến khô. Hòa tan phần cặn (24,5 g) trong EtOAc (30 mL) và chiếu sóng siêu âm dung dịch để gây kết tủa. Sau khi lọc và làm khô, thu được mẻ thứ hai của 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 2A, 4,70 g, 13%, >99% ee) ở dạng chất rắn màu trắng. Tổng lượng cả hai mẻ là 26,1 g (71% ở >99%ee) sau khi kết tinh.

Khuấy dung dịch 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 2A, >99% ee, 2,33 g, 8 mmol), 2-MeTHF (40 mL), nước (8 mL) và OXONE® (12,3 g, 20 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Làm lạnh dung dịch trong bể nước, pha loãng bằng nước (10 mL) và NaCl bão hòa trong nước (10 mL), và chiết bằng EtOAc (80 mL x 3). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, làm bay hơi thành dầu tối màu (3,76 g), và tinh chế bằng

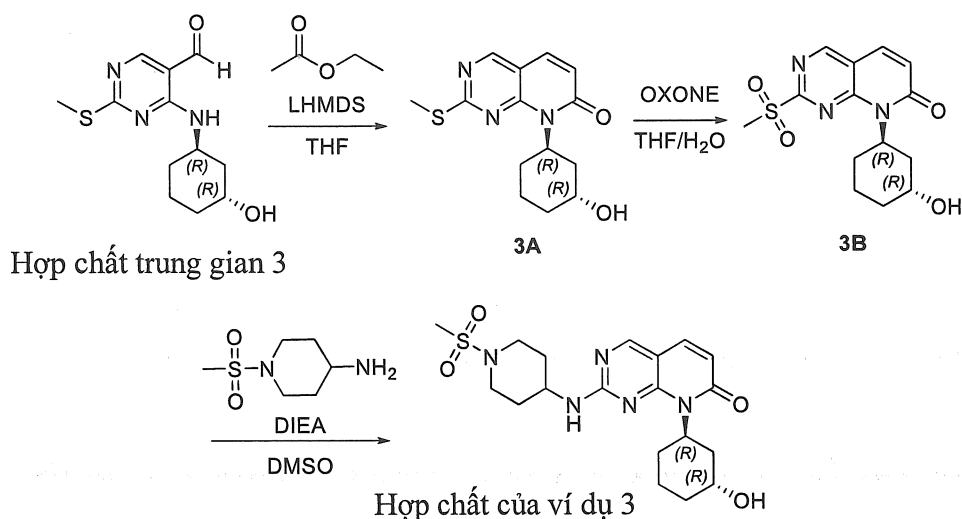
sắc ký silica gel (rửa giải bằng gradien 20-100% EtOAc trong heptan), thu được 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 2B, 2,2 g, 84%) ở dạng chất rắn dạng bột. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,96 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 5,77 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,92-2,73 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,14 (s, 3H). MS: 306 [M-18]⁺.

Gia nhiệt dung dịch 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-(metylsulfonyl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 2B, 800 mg, 2,47 mmol), và 4-amino-1-metansulfonylpiperidin (CAS# 402927-97-3, 970 mg, 5,44 mmol) trong 2-MeTHF (12,4 mL) trong bể dầu 60 °C trong 24 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp vào giữa EtOAc (80 mL), nước (10 mL) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (10 mL). Chiết thêm lớp nước bằng EtOAc (60 mL x 2). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Hòa tan phần cặn (1,23 g) trong EtOAc (11 mL), cho các tinh thể mầm vào, và để yên dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc (3 mL) và làm khô, thu được 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của Ví dụ 2, 680 mg, 63%, >99% ee) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 5,73 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,34 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,36 (br s, 1H), 2,29-2,14 (m, 3H), 2,03 (dt, *J*=2,9, 6,3 Hz, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,18 (s, 3H). MS: 422 [M+H]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² -17,0 (*c* 1,0, CHCl₃). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >99% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Lux Cellulose-1, 4,6 x 100mm, 3μm được gia nhiệt đến 25 °C và rửa giải bằng pha động CO₂ và gradien 5-60% metanol trong 3,0 phút tốc độ dòng 4,0 mL/phút và duy trì áp suất ra 120 bar (12 MPa). Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 2,37 phút.

Cô đặc dịch lọc từ quá trình kết tinh trên đây đến khô, hòa tan phần cặn trong EtOAc (50 mL), và rửa dung dịch bằng HCl trong nước (0,1 M, 12,4 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (20 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc, thu

được mẻ thứ hai của 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 2, 361 mg, 31%, tổng hiệu suất 94%), với phổ NMR và LCMS nhất quán với mẻ thứ nhất.

Ví dụ 3: 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

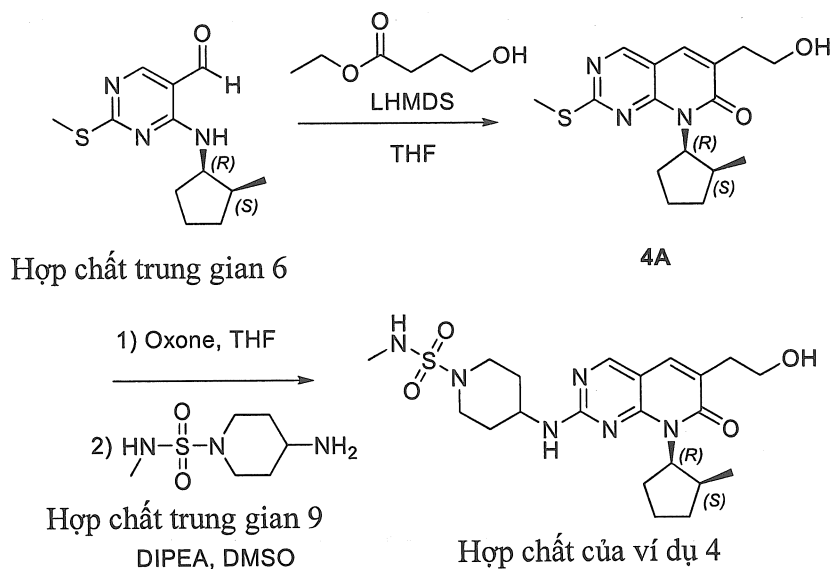


Cho nhỏ giọt dung dịch LHMDS (1,0 M trong THF, 60,7 mL, 60,7 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (-70 °C) EtOAc (3,56 g, 40,4 mmol) trong THF (40 mL). Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 30 phút, sau đó cho nhỏ giọt dung dịch 4-[[1-(1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclohexyl]amino]-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 3, 2,70 g, 10,1 mmol) trong THF (10 mL) vào. Khi bổ sung xong, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Tắt phản ứng bằng nước (40 mL) và chiết bằng EtOAc (40 mL x 3). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-4% MeOH trong DCM), thu được 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclohexyl]-2-[(methylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 3A, 1,46 g, 50%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,57 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,58 (br d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,37 (t, *J*=2,6 Hz, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,66-2,61 (m, 3H), 1,96-1,69 (m, 6H), 1,61 (br t, *J*=13,4 Hz, 2H). MS: 292 [M+H]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² +15,2 (*c* 1,8, MeOH).

Cho từng phần OXONE® rắn (13,8 g, 22,4 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0 °C) 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 3A, 2,18 g, 7,48 mmol) trong THF (30 mL) và nước (20 mL). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ, trong khi nó ấm từ từ đến ~15 °C. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc (50 mL) và rửa bằng nước (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô đặc, thu được hỗn hợp ~3:1 của sulfon 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on và sulfoxit 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-(metylsulfinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 3B, 1,80 g, 79%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: 330 [M+Na]⁺ đối với sulfoxit; 346 [M+Na]⁺ đối với sulfon.

Khuấy dung dịch hỗn hợp sulfon/sulfoxit được điều chế trên đây (1,80 g, 5,6 mmol), 4-amino-1-metansulfonylpiperidin (CAS# 402927-97-3, 2,08 g, 11,7 mmol), và DIPEA (3,60 g, 34,9 mL) trong DMSO (30 mL) trong bể dầu 60 °C trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố hỗn hợp vào giữa DCM (30 mL) và nước (30 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước (30 mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-3% MeOH trong DCM), thu được 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 3, 2,12 g, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 6,32 (br d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,94 (br d, *J*=9,0 Hz, 1H), 5,68 (br s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,86-2,78 (m, 3H), 2,67 (br d, *J*=8,5 Hz, 1H), 2,21 (br d, *J*=11,5 Hz, 2H), 1,87-1,52 (m, 8H). MS: 444 [M+Na]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² +7,9 (*c* 0,11, CHCl₃). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: 99% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Lux Cellulose-2 4,6x150 mm, 3μm được gia nhiệt đến 40 °C và rửa giải bằng pha động CO₂ và 40% EtOH (0,05% DEA) tốc độ dòng 2,5 mL/phút. Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 5,69 phút.

Ví dụ 4: 4-({6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1*R*,2*S*)-2-metylxclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)-*N*-metylpiperidin-1-sulfonamit.



Cho nhỏ giọt dung dịch LHMDS (1,0 M trong THF, 3,58 mL, 3,58 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (-78°C) etyl γ -hydroxybutyrat (237 mg, 1,79 mmol) trong THF khan (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút, sau đó cho nhỏ giọt dung dịch 4- $\{[(1R,2S)$ -2-methylxyclopentyl]amino $\}$ -2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 6, 150 mg, 0,597 mmol) trong THF (2 mL) vào. Làm ấm từ từ hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng đồng thời khuấy trong 18 giờ. Tắt phản ứng bằng axit axetic (573 mg, 9,55 mmol) và phân bố vào giữa nước và EtOAc. Chiết thêm lớp nước bằng EtOAc (20 mL x 3). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-2% MeOH trong DCM), thu được 6-(2-hydroxyetyl)-8- $\{[(1R,2S)$ -2-methylxyclopentyl]-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3- d]pyrimidin-7(8H)-on (hợp chất 4A, 181 mg, 95%) ở dạng dầu màu vàng. MS: 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

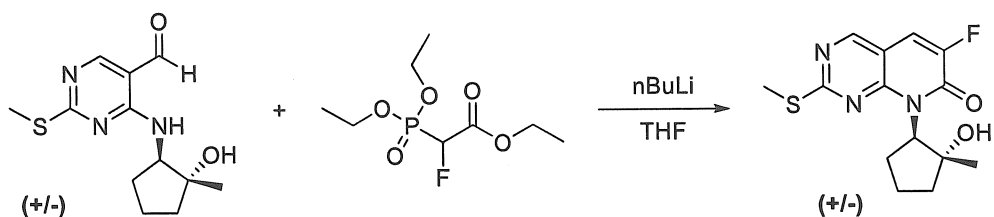
Cho OXONE® rắn (523 mg, 0,85 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (0°C) 6-(2-hydroxyetyl)-8- $\{[(1R,2S)$ -2-methylxyclopentyl]-2-(metylsulfanyl)pyrido[2,3- d]pyrimidin-7(8H)-on (hợp chất 4A, 181 mg, 0,567 mmol) trong THF (6 mL) và nước (3 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho nước (10 mL) vào, và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (20 mL x 3). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc thành chất rắn màu vàng (178,2 mg). LCMS cho thấy đây là hỗn hợp ~4:3 của các sản phẩm sulfon và

sulfoxit. Hòa tan hỗn hợp này trong DMSO (5 mL), cho 4-amino-*N*-methylpiperidin-1-sulfonamit (hợp chất trung gian 9, 147 mg, 0,76 mmol) và DIPEA (196 mg, 1,52 mmol) vào, và khuấy dung dịch thu được ở 85 °C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp vào giữa nước (15 mL) và EtOAc (20 mL x 3). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (20 mL x 3), làm khô trên natri sulfat, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-3% MeOH trong DCM). Tinh chế thêm chất liệu thu được (182 mg, độ tinh khiết 81% theo LCMS) bằng HPLC điều chế [cột DuraShell 150x25 mm x 5 µm; nước (0,05% NH₄OH)-ACN], thu được 4-({6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1*R*,2*S*)-2-methylxyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)-*N*-methylpiperidin-1-sulfonamit (hợp chất của ví dụ 4, 90 mg, 38%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,97 (q, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,83 (br s, 2H), 3,77-3,64 (m, 2H) 3,15-2,92 (m, 1H) 2,80 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,74 (d, *J*=5,5 Hz, 3H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,86 (d, *J*=11,8 Hz, 1H), 1,73-1,47 (m, 3H), 0,75 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). MS: 465 [M+H]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² -10,3 (*c* 0,5 MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >99% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng bằng cột Chiracel OD-3, 4,6 x 100mm, 3µm được gia nhiệt đến 40 °C và rửa giải bằng pha động CO₂ và gradien từ 5 đến 40% EtOH (0,05% DEA) trong 5,5 phút, tốc độ dòng ở 2,8 mL/phút. Duy trì dòng 40% EtOH (0,05% DEA) trong 2,5 phút để rửa giải ion trái dấu bất kỳ còn lại. Định sản phẩm có thời gian giữ 4,049 phút.

Phương pháp B (vòng hóa Wittig)

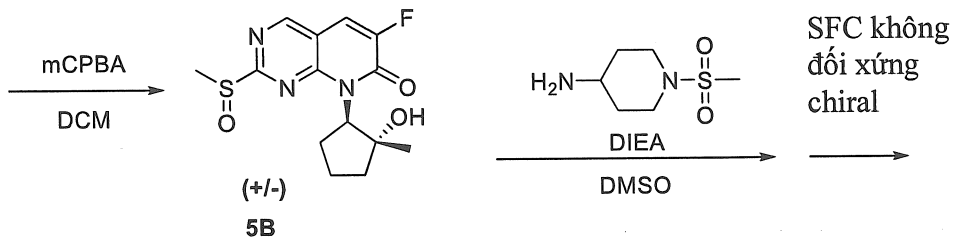
Ví dụ 5: (+)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-{{1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

Ví dụ 6: (-)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-{{1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

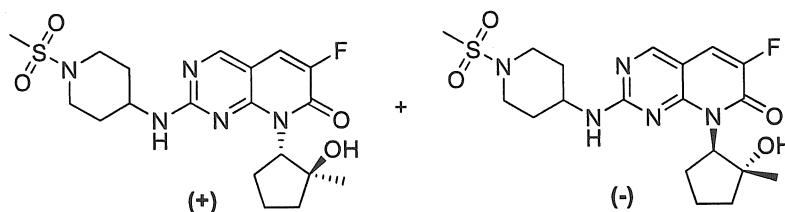


Hợp chất trung gian 1

5A



5B



Hợp chất của ví dụ 5

Hợp chất của ví dụ 6

Cho nhỏ giọt *n*-BuLi (1,6 M trong hexan, 1,9 mL, 3 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (-70°C) ethyl (diethoxyphosphoryl)(fluoro)acetat (407 μL , 2 mmol) trong THF (15 mL) trong khí quyển nitơ, sau đó khuấy hỗn hợp ở -70°C trong 40 phút. Cho dung dịch ($\pm$)-4-[[$(1R^*,2R^*)$ -2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]amino]-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt (hợp chất trung gian 1, 267 mg, 1 mmol) trong THF (5 mL) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp và để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, làm lạnh dung dịch trong bể đá-nước, cho EtOH (2 mL) vào, sau đó là NaHCO_3 bão hòa trong nước (10 mL) và EtOAc (80 mL). Tách các lớp, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc đến khô, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 40% heptan/60% EtOAc), thu được ($\pm$)-6-fluoro-8-[[$(1R^*,2R^*)$ -2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-(methylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 5A, 218 mg, 71%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,64 (s, 1H), 7,30 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,94 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,37 (td, $J=6,9, 13,9$ Hz, 1H), 1,17 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ = $-125,5$ (s, 1F). MS: 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Cho một lần mCPBA (70%, 313 mg, 1,27 mmol) vào dung dịch ($\pm$)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-(methylsulfanyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 5A, 374 mg, 1,2 mmol) trong DCM (30 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng áp suất thấp, thu được ($\pm$)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-(methylsulfinyl)-pyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 5B) thô, mà được sử dụng ngay không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo. MS: 308 [M+H]⁺.

Cho DMSO (5 mL), 4-amino-1-metansulfonylpiperidin (CAS# 402927-97-3, 237 mg, 1,33 mmol), và DIPEA (0,42 mL, 2,42 mmol) vào ($\pm$)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-(methylsulfinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on thô trên đây (hợp chất 5B, ~1,2 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 60 °C (nhiệt độ bể dầu) trong nitơ trong 2 giờ. Cho axit axetic (69 μ L) vào, và tinh chế toàn bộ hỗn hợp phản ứng bằng SFC điều chế không đối xứng trên cột Chiralpak AD-H 30mm x 250mm ở 40 °C và rửa giải bằng pha động 42% MeOH trọng lượng/0,05% diethylamin (thể tích:thể tích) trong CO₂ được giữ ở 100 bar (10 MPa), tốc độ dòng ở 90 mL/phút, sử dụng cảm biến nhận biết UV ở 340 nm. Sau khi làm đông khô các phân đoạn sản phẩm, thu được hợp chất của ví dụ 5 (đỉnh 1, 178 mg, 34%, >99% ee) và hợp chất của ví dụ 6 (đỉnh 2, 193 mg, 36%, ~98%ee) ở dạng các chất rắn màu trắng nhạt. Không xác định hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân, nhưng xác định các thông số quay quang.

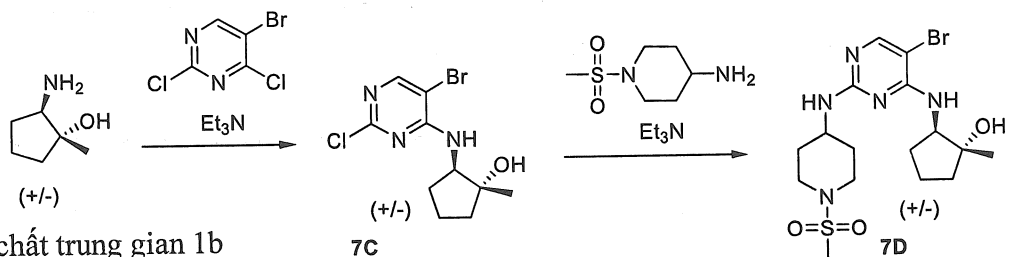
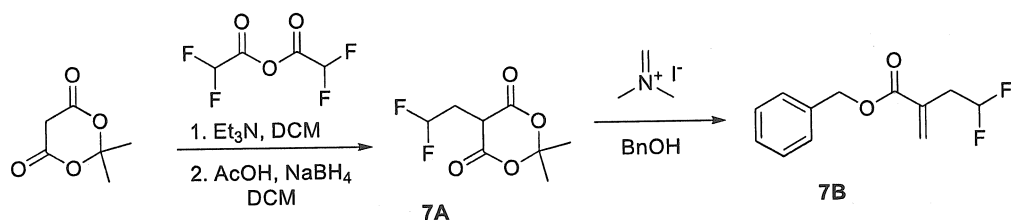
Ví dụ 5: (+)-6-flo-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on. ¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,59 (br s, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,69 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,09-3,78 (m, 1H), 3,68-3,44 (m, 2H), 3,01-2,69 (m, 6H), 2,17 (br s, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,73-1,41 (m, 3H), 0,98 (br s, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-*d*₆) δ = -134,1 đến -138,0 (m, 1F). MS 440 [M+H]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² = +18,5 (*c* 0,1, CHCl₃). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >99% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Chiralpak AD-3 4,6mmx100mm ở nhiệt độ trong phòng, rửa giải bằng pha động 70% CO₂/30% MeOH được giữ ở 120 bar (12 MPa) và tốc độ dòng 4,0 mL/phút. Đỉnh này có thời gian giữ 1,33 phút.

Ví dụ 6: (-)-6-fluoro-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on. ¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,59 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,72-7,58 (m, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,06-3,84 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,96-2,73 (m, 6H), 2,40-2,12 (m, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,87 (br s, 2H), 1,73-1,41 (m, 3H), 0,97 (br s, 3H). ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-*d*₆) δ = -136,0 (d, *J*=144,2 Hz, 1F). MS: 440 [M+H]⁺. Độ quay quang: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -15,9$ (*c* 0,2, CHCl₃). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: ~98% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Chiralpak AD-3 4,6mmx100mm ở nhiệt độ trong phòng, rửa giải bằng pha động 70% CO₂/30% MeOH được giữ ở 120 bar (12 MPa) và tốc độ dòng 4,0 mL/phút. Đỉnh này có thời gian giữ 2,47 phút.

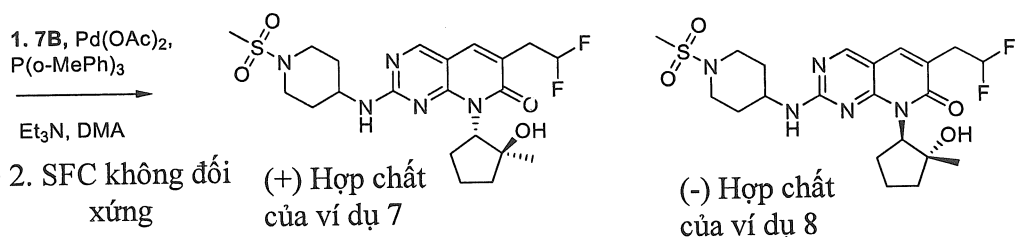
Phương pháp C (vòng hóa/kết hợp Heck)

Ví dụ 7: (+)-6-(2,2-difluoetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on.

Ví dụ 8: (-)-6-(2,2-difluoetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on.



Hợp chất trung gian 1b



Cho difloaxetic anhydrit (3,25 mL, 26 mmol), sau đó là triethylamin (9,09 mL, 65,2 mmol) vào dung dịch 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (axit Meldrum, 3,76 g, 26,1 mmol) trong DCM (100 mL) ở 0 °C. Lấy bể đá làm lạnh ra và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào phễu tách, rửa bằng HCl 6N và NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, và lọc. Làm lạnh dịch lọc xuống 0 °C và axit hóa bằng axit axetic (16,4 mL, 287 mmol). Sau đó, cho làm ba phần natri bohydrua (2,17 g, 57,4 mmol) vào hỗn hợp này trong 0,5 giờ. Để yên hỗn hợp phản ứng ở 4 °C qua đêm, sau đó tôi dập tắt phản ứng bằng NaCl bão hòa trong nước và khuấy mạnh trong 0,5 giờ. Cho thêm nước vào để hòa tan các chất rắn, và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước và cô đặc, thu được 5-(2,2-difloetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (hợp chất 7A, 2,78 g, 51%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,50-6,17 (m, 1H), 3,70 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 2,64 (ddt, *J*=5,1, 6,1, 15,6 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

Xử lý huyền phù 5-(2,2-difloetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (hợp chất 7A, 2,78 g, 12,51 mmol) trong rượu benzylic (10 mL, 97 mmol) bằng *N,N*-dimetylmetylenimini iodua (muối Eschenmoser, 5,86 g, 31,7 mmol) và gia nhiệt ở 65 °C trong 6 giờ. Rót hỗn hợp vào MTBE và rửa bằng nước (2 x) và NaCl bão hòa trong nước. Cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong heptan), thu được benzyl 4,4-diflo-2-metylidenbutanoat (hợp chất 7B, 2,52 g, 89%) ở dạng dầu trong. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,40-7,35 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,01 (tt, *J*=4,8, 56,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,95-2,83 (m, 2H).

Cho (±)-(1*R**,2*R**)-2-amino-1-metylxcyclopentanol (hợp chất trung gian 1b, 0,400 g, 3,47 mmol) và triethylamin (0,50 mL, 3,6 mmol) vào dung dịch 2,4-diclo-5-bromo pyrimidin (0,735 g, 3,23 mmol) trong ACN (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, và sau đó cô đặc bằng áp suất thấp. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 20-70% EtOAc trong heptan), thu được (±)-(1*R**,2*R**)-2-[(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)amino]-1-metylxcyclopentanol (hợp chất 7C, 0,774 g, 78%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,18 (s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,23 (ddd, *J*=5,7, 8,1, 10,1 Hz, 1H), 2,36-

2,26 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,93-1,69 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,16 (s, 3H).
MS: 306, 308 $[M+H]^+$ (tách đồng vị Br+Cl).

Cho 4-amino-1-metansulfonylpiperidin (CAS# 402927-97-3, 250 mg, 1,40 mmol) và DIPEA (0,20 mL, 1,15 mmol) vào dung dịch $(\pm)$ -(1*R**,2*R**)-2-[(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)amino]-1-methylxyclopentanol (hợp chất 7C, 300 mg, 0,978 mmol) trong DMSO (0,80 mL). Gia nhiệt hỗn hợp ở 100 °C trong 6 giờ và đến 110 °C trong 6 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước. Chiết lớp nước bằng DCM, và cô đặc các lớp hữu cơ thu gom được và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 50-90% EtOAc trong heptan), thu được $(\pm)$ -(1*R**,2*R**)-2-[(5-bromo-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-1-methylxyclopentanol (hợp chất 7D, 0,264 g, 60%) ở dạng chất rắn màu trắng. MS; 448, 450 $[M+H]^+$ (tách đồng vị Br).

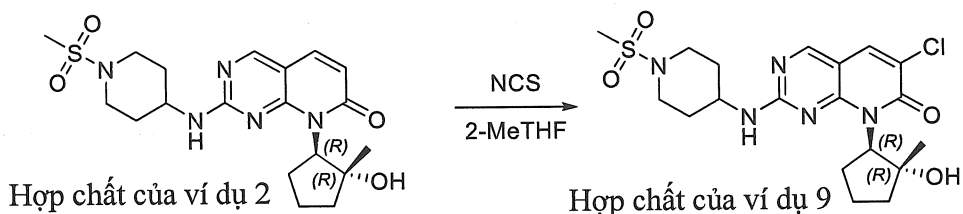
Đuổi khí dung dịch benzyl 4,4-diflo-2-metylidenbutanoat (hợp chất 7B, 2,20 g, 9,72 mmol), $(\pm)$ -(1*R**,2*R**)-2-[(5-bromo-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-1-methylxyclopentanol (hợp chất 7D, 235 mg, 0,524 mmol), và triethylamin (0,290 mL, 2,10 mmol) trong DMA (5,00 mL) bằng cách sục nitơ trong 15 phút. Cho paladi(II) axetat (23,5 mg, 0,105 mmol) và tri(o-tolyl)phosphin (63,8 mg, 0,210 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100 °C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ trong phòng, cho MeOH (1,00 mL), DBU (1,0 mL, 6,4 mmol), và natri thiometoxit (65 mg, 0,93 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp thu được bằng áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM). Tinh chế tiếp dầu tối màu thu được bằng SFC điều chế trên cột Nacalai Cosmosil liên kết 3-hydroxyphenyl (20 x 150 mm I.D., cỡ hạt 5 μ m) ở tốc độ dòng 60mL/phút và gradien 15-25% metanol trong CO₂ ở 3%/phút, với áp suất được đặt ở 100 bar (10 MPa). Tách hỗn hợp triệt quan ngày bằng SFC điều chế trên cột Chiralpak AD-H (250 x 21 mm I.D., cỡ hạt 5 μ m) với 26% metanol trong CO₂ ở tốc độ dòng 60 mL/phút và áp suất được đặt ở 100 bar (10 MPa), thu được hợp chất của ví dụ 7 (đỉnh 1, 18,54 mg, 7,2%, >99% ee) và hợp chất của ví dụ 8 (đỉnh 2, 19,56 mg, 7,7%, >99% ee) ở dạng các bột màu trắng. Không xác định hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân, nhưng xác định các thông số quay quang.

Ví dụ 7: (+)-6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclo-pentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ = 8,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,19 (td, $J=5,1, 57,2$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,14-1,83 (m, 5H), 1,76-1,53 (m, 3H), 1,00 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -114,9 đến -114,2 (m, 2F). MS; 486 [M+H]⁺. Độ quay quang: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +31,9^\circ$ (*c* 0,1, MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >99% ee. thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Chiralpak AD-3 (100 x 4,6 mm I.D., 3 μ m) rửa giải bằng 30% metanol trong CO₂ và đặt áp suất ở 120 bar (12 MPa), tốc độ dòng ở 4 mL/phút. Đỉnh này có thời gian giữ 0,91 phút.

Ví dụ 8: (-)-6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclo-pentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ = 8,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,19 (td, $J=4,8, 57,1$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,14-1,82 (m, 5H), 1,76-1,50 (m, 3H), 1,00 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -114,6 đến -114,4 (m, 2F). MS; 486 [M+H]⁺. Độ quay quang: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -19,3$ (*c* 0,1, MeOH). Độ tinh khiết về mặt không đối xứng: >99% ee; thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Chiralpak AD-3 (100 x 4,6 mm I.D., 3 μ m) rửa giải bằng 30% metanol trong CO₂ và đặt áp suất ở 120 bar (12 MPa), tốc độ dòng ở 4 mL/phút. Đỉnh này có thời gian giữ 1,615 phút.

Phương pháp D (Clo hóa C-6 sau đóng vòng)

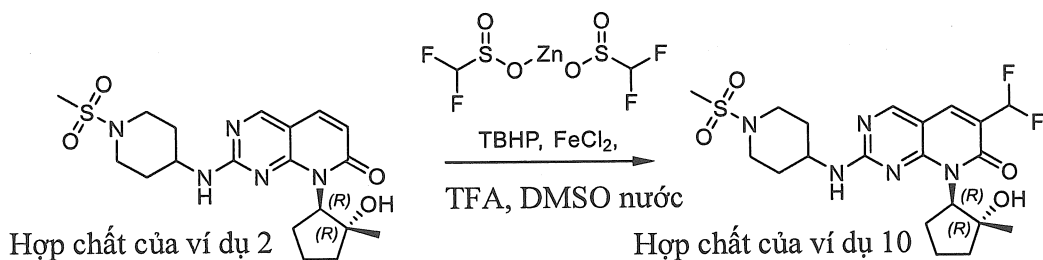
Ví dụ 9: 6-clo-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on.



Khuấy dung dịch 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 2, 4,22 g, 10 mmol) và NCS (1,53 g, 11 mmol) trong 2-MeTHF (100 mL) trong bể dầu 50 °C trong 44 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cho EtOH (1,75 mL, 30 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch bằng EtOAc (120 mL) và rửa bằng hỗn hợp nước (15 mL) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (15 mL). Chiết thêm lớp nước bằng EtOAc (80 mL). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng NaCl bão hòa trong nước (15 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô đặc đến khô. Cho etanol (45 mL) vào phần cặn, và khuấy huyền phù thu được trong bể dầu 55 °C trong 1 giờ, sau đó để nguội dần đồng thời khuấy đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom chất rắn màu trắng được tạo ra bằng cách lọc, rửa bằng EtOH (3 mL), và làm khô bằng áp suất thấp (~10 mmHg (~1,33 kPa), 50 °C), thu được 6-clo-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 9, 3,86 g, 84%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 20 °C) δ = 8,71-8,54 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05-7,65 (m, 1H), 5,91 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 4,03-3,81 (m, 1H), 3,65-3,48 (m, 2H), 2,98-2,77 (m, 5H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,18 (d, *J*=10,3 Hz, 2H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,75-1,37 (m, 3H), 0,96 (br s, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ = 8,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 5,91 (dd, *J*=7,4, 9,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,70-3,49 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,20 (dt, *J*=8,1, 11,4 Hz, 1H), 2,09 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,01 (s, 3H). MS: 456/458 (mẫu đồng vị Cl) [M+H]⁺. Độ quay quang: [α]_D²² -31,4 (*c* 0,4, MeOH). Phân tích không đối xứng: >99% ee. Thực hiện phân tích SFC/MS không đối xứng trên cột Phenomenex Lux Cellulose-1 4,6 x 100mm 3μ ở nhiệt độ trong phòng và rửa giải bằng pha động 30% MeOH trong CO₂ duy trì áp suất ra ở 120 bar (12 MPa), tốc độ dòng ở 4 mL/phút. Đỉnh sản phẩm có thời gian giữ 1,52 phút.

Phương pháp E (di- và tri-flometyl hóa ở C-6 sau đóng vòng)

Ví dụ 10: 6-(diflometyl)-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

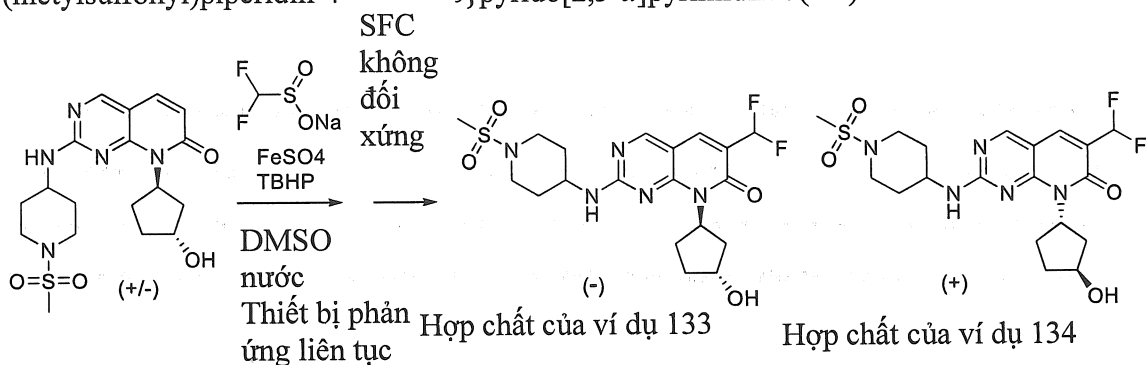


Cho từng phần dung dịch kẽm diflometansulfinat (3,34 g, 11,4 mmol) và sắt (II) clorua (377 mg, 1,90 mmol) trong nước (10 mL) vào dung dịch 8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 2, 1,60 g, 3,80 mmol) và TFA (0,290 mL, 3,80 mmol) trong DMSO (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Xử lý hỗn hợp thu được bằng TBHP (dung dịch 70% trọng lượng trong nước, 0,400 mL, 342 mg, 3,80 mmol), gây tăng nhẹ nhiệt độ bên trong đến 32 °C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ, tại thời điểm này LCMS cho thấy chuyển hóa ~30%. Cho phần thứ hai của dung dịch TBHP (0,400 mL, 342 mg, 3,80 mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Cho phần thứ ba của dung dịch TBHP (0,400 mL, 342 mg, 3,80 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, tại thời điểm này, LCMS cho thấy chuyển hóa ~50%. Lại cho kẽm diflometansulfinat (1,1 g, 3,7mmol) và dung dịch TBHP (0,400 mL, 342 mg, 3,80 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Tại thời điểm này, LCMS cho thấy chuyển hóa ~90%. Rót dung dịch phản ứng vào hỗn hợp natri EDTA 10% trong nước/nước đá, và chiết bằng EtOAc (50 mL). Làm bão hòa lớp nước bằng NaCl, và chiết thêm bằng EtOAc (50 mL x 3). Rửa các phần hữu cơ thu gom được bằng natri EDTA trong nước loãng (50 mL) và NaCl bão hòa trong nước (50 mL). Xử lý lớp hữu cơ màu xanh sẫm bằng than hoạt tính và natri sulfat, lọc, và làm bay hơi đến khô. Tinh chế phần cặn (1,49 g bột) bằng SFC điều chế (cột Diol/Monol có MeOH/CO₂), thu được 6-(diflometyl)-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 10, 568 mg, 32%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,72 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,00-6,50 (m, 1H), 5,87 (t, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,62 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,10 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,93-1,80

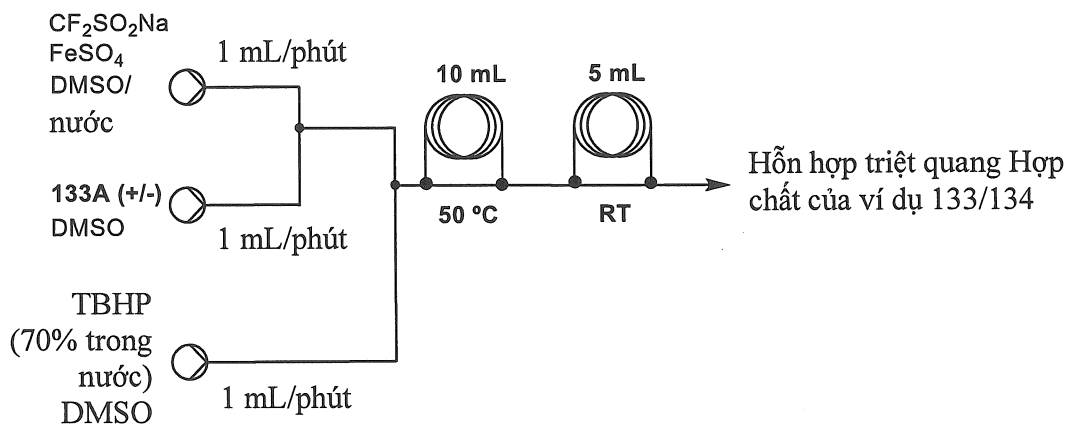
(m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ = từ -125,7 đến -113,3 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) dịch chuyển 159,5, 159,2, 154,9, 133,4, 110,3, 102,6, 102,0, 78,9, 61,5, 45,8, 43,0, 42,8, 40,2, 32,9, 28,5, 25,1, 22,2, 21,8. MS: 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Độ quay quang: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -35,8 (c 0,7, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -25,3 (c 0,6, CHCl_3). Phân tích SFC không đối xứng: >99% ee. Thời gian giữ 2,78 phút trên cột Phenomenex Lux Cellulose-1 4,6 x 100mm 3 μ (nhiệt độ môi trường xung quanh); quan động: 15% MeOH trong CO_2 , 120 bar (12 MPa), 4 mL/phút.

Ví dụ 133: (-)-6-(diflometyl)-8-[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

Ví dụ 134: (+)-6-(diflometyl)-8-[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on



Trong thiết bị phản ứng liên tục được chuẩn bị theo sơ đồ dưới đây, các dung dịch dưới đây được điều chế và cho qua các van trộn tương ứng ở tốc độ 1 mL/phút: *tert*-butyl hydroperoxit (TBHP, 0,632 g, 4,91 mmol, 0,675 mL) trong 29 mL DMSO; natri diflometansulfinat (882 mg, 6,39 mmol) và sắt sulfat (11,2 mg, 0,0737 mmol) trong 3 mL nước + 27 mL DMSO; và ($\pm$)-8-[3-hydroxyxyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (được tổng hợp từ hợp chất trung gian 8 theo quy trình của ví dụ 1, 500 mg, 1,23 mmol) trong 30 mL DMSO.



Thu gom dung dịch DMSO chứa hỗn hợp sản phẩm vào một bình đơn. Sau khi gom xong, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch axit etylendiamintetraaxetic (1,080 g, 3,68 mmol) và natri bicacbonat (2,4 g, 28,57 mmol) trong 150 mL nước và nước đá, và chiết dung dịch thu được bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Gom các phần hữu cơ, rửa bằng brine (3 x 100 mL), làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Nạp sản phẩm cô đặc thô vào cột silic oxit và rửa giải bằng etyl axetat/heptan 0-80 %. Gom các phân đoạn chứa sản phẩm và làm bay hơi, thu được chất rắn màu vàng. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng SFC, sử dụng cột ChiralPak AD-H 21 x 250 mm ở 40°C, rửa giải bằng 20% IPA trong CO₂ và giữ ở 120 bar (12 MPa) ở tốc độ dòng 85 mL/phút.

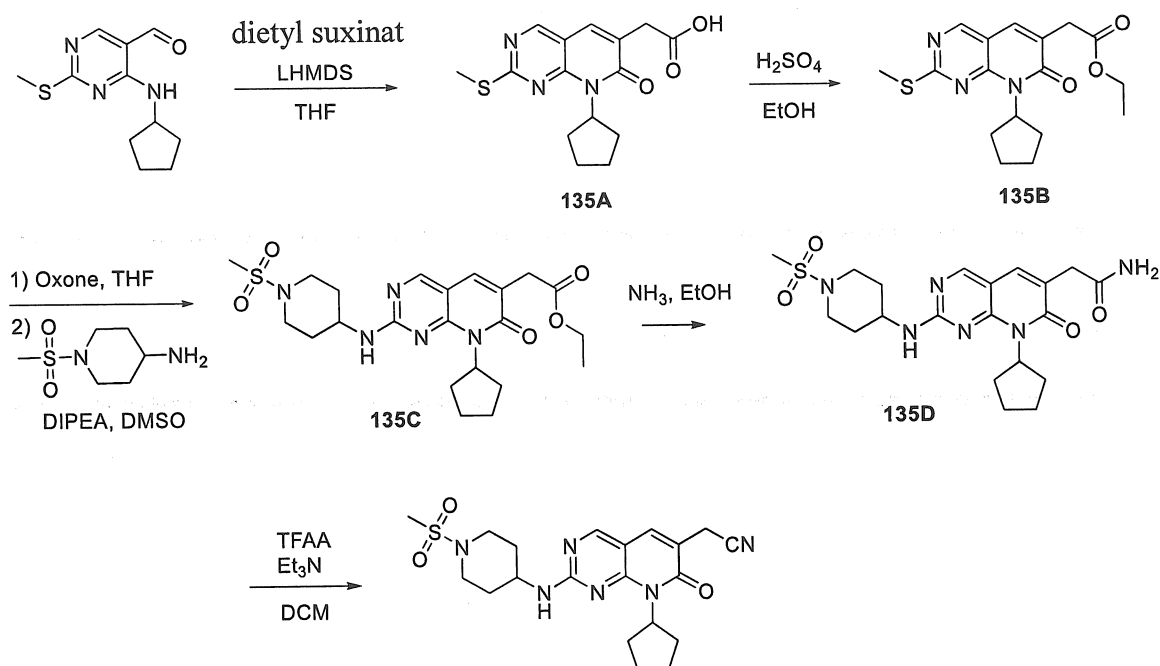
Ví dụ 133: (–)-6-(diflometyl)-8-[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (82 mg, 15%) dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,76 (d, *J*=18,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21-7,98 (m, 1H), 6,87 (t, *J*=55,5 Hz, 1H), 6,23-6,02 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 4,43 (br. s., 1H), 4,12-3,83 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,94-2,81 (m, 5H), 2,42-2,10 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 3H), 1,75-1,52 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ = từ -120,0 đến -115,8 (m, 2F). MS: 485 [M+H]⁺, Quay quang [α]_D²² –15,6 (*c* 0,1, MeOH); >99% ee. Thời gian giữ 1,828 phút ở cột ChiralPak AD-3 4,6 x 100 mm 3μ, pha động 20% IPA; 120 bar (12 MPa) ở 4 mL/phút.

Ví dụ 134: (+)-6-(diflometyl)-8-[(1*R**,3*R**)-3-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (76 mg, 14%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,76 (d, *J*=18,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22-7,97 (m, 1H), 6,87 (t, *J*=55,3 Hz, 1H), 6,21-6,01 (m, 1H), 4,64-4,51

(m, 1H), 4,43 (br. s., 1H), 4,13-3,83 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,92-2,81 (m, 5H), 2,41-2,13 (m, 2H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,75-1,53 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ = từ -121,8 đến -115,6 (m, 2F). MS: 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Quay quang $[\alpha]_D^{22} +14,8$ (c 0,1, MeOH); >99% ee. Thời gian giữ 3,08 phút ở cột ChiralPak AD-3 4,6 x 100 mm 3 μ , pha động 20% IPA; 120 bar (12 MPa) ở 4 mL/phút

Phương pháp F (Khử nước và amit hóa sau đông vòng thành nitril)

Ví dụ 135: (8-xyclopentyl-2- $\{[1-(\text{metylsulfonyl})\text{piperidin-4-yl}]\text{amino}\}$ -7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- d]pyrimidin-6-yl)axetonitril



Hợp chất của ví dụ 135

Cho nhỏ giọt diethyl succinat (6,61 g, 37,9 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (-70°C) LiHMDS (1,0 M trong THF, 75,8 mL, 75,8 mmol) trong THF (100 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, cho dung dịch 4-(xyclopentylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt [VanderWel, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2371] (6,00 g, 25,3 mmol) trong THF (40 mL) vào và khuấy hỗn hợp ở -70°C trong 30 phút. Để ấm dung dịch đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Phân bố hỗn hợp vào giữa nước (100 mL) và EtOAc (200 mL), và lớp nước tiếp tục được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Không thấy sản phẩm ở các lớp hữu cơ thu gom được theo TLC.

Axit hóa lớp nước đến độ pH=2 bằng HCl đậm đặc. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc hút, rửa bằng nước và ete dầu mỏ, làm khô bằng áp suất thấp, và sau đó tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 2-5% MeOH trong DCM), thu được axit 2-(8-xyclopentyl-2-(metylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetic (hợp chất 135A, 5,00 g, 62%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Xử lý huyền phù axit 2-(8-xyclopentyl-2-(metylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetic (hợp chất 135A, 5,00 g, 15,7 mmol) trong EtOH (80 mL) bằng axit sulfuric đậm đặc (5 mL) và gia nhiệt đến 80 °C trong 18 giờ, thu được dung dịch màu vàng trong. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, cô đặc dung dịch đến khô, hòa tan phần cặn trong DCM (100 mL), và bazơ hóa đến độ pH ~8 bằng Na₂CO₃ bão hòa trong nước. Tách các lớp và lớp nước tiếp tục được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong DCM), thu được etyl 2-(8-xyclopentyl-2-(metylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetat (hợp chất 135B, 4,90 g, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng.

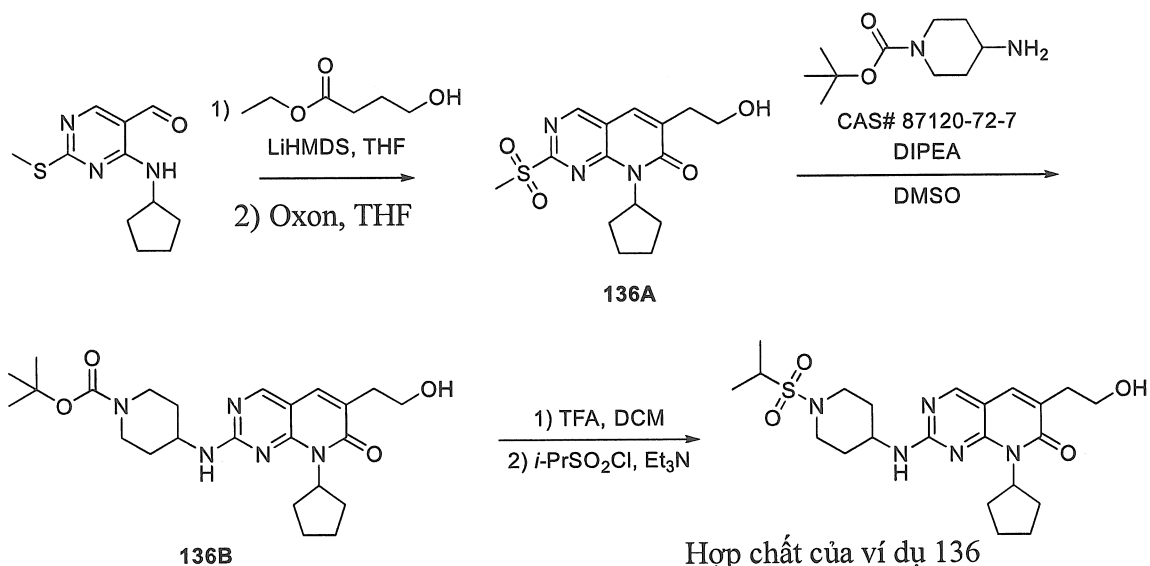
Thực hiện theo quy trình của ví dụ 1, hợp chất 135B được sử dụng, thu được etyl 2-(8-xyclopentyl-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetat (135C, độ tinh khiết ~87%) ở dạng gồm thô màu vàng. Hòa tan mẫu gồm thô này (150 mg, 0,31 mmol) trong metanol (6 mL), và sục amoniac dạng khí khan vào trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 80 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi dung môi, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột: DuraShell 150*25mm*5um; pha động: từ 25% ACN trong nước (0,05% amoni hydroxit thể tích/thể tích) đến 45% ACN trong H₂O (0,05% amoni hydroxit thể tích/thể tích)], thu được 2-(8-xyclopentyl-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetamid (hợp chất 135D, 40 mg, 28%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,59 (s., 1H), 7,85-7,49 (m, 2H), 7,35 (s., 1H), 6,86 (s., 1H), 5,93-5,75 (m, 1H), 4,07-3,80 (m, 1H), 3,57 (d, *J*=11,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,93-2,82 (m, 5H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,79-1,55 (m, 6H). MS: 448,9 [M+H]⁺.

Chạy lần hai (hợp chất 135C, 260 mg, 0,54 mmol), trong etanol (120 °C trong 12 giờ), thu được hợp chất 135D thô (200 mg có độ tinh khiết ~60%) ở dạng chất rắn màu nâu, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở phản ứng khử nước sau đó.

Xử lý dung dịch được làm lạnh (0 °C) 2-(8-xyclopentyl-2-((1-(metylsulfonyl)-piperidin-4-yl)amino)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetamit thô (135D, 100 mg, 0,13 mmol) và trietylamin (67,7 mg, 0,67 mmol) trong DCM (5 mL) bằng axit trifloaxetic anhydrit (56,2 mg, 0,27 mmol). Lấy bể đá làm lạnh ra và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa huyền phù màu vàng thu được bằng nước được khử ion (20 mL), sau đó bằng NaCl bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, lọc, và cô đặc. Kết hợp sản phẩm thô này với sản phẩm từ lần chạy khác (bắt đầu bằng 80 mg, 0,11 mmol, hợp chất 135D) để tinh chế bằng HPLC điều chế [cột: DuraShell 150*25mm*5um; pha động: từ 36% ACN trong nước (0,05% amoni hydroxit thể tích/thể tích) đến 56% ACN trong H₂O (0,05% amoni hydroxit thể tích/thể tích)], thu được (8-xyclopentyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)axetonitril (hợp chất của ví dụ 135, 27,1 mg, hiệu suất 26% đối với tất cả các mẻ được gom lại) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,49 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,87 (quin, *J*=8,9 Hz, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,92-3,73 (m, 2H), 3,66 (d, *J*=1,0 Hz, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,32 (br s, 2H), 2,21 (br d, *J*=9,8 Hz, 2H), 2,04 (br s, 2H), 1,86 (br d, *J*=9,5 Hz, 2H), 1,70 (br s, 4H). MS: 431 [M+H]⁺.

Phương pháp G (Chức hóa piperidin sau vòng hóa)

Ví dụ 136: 8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-2-[[1-(propan-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on



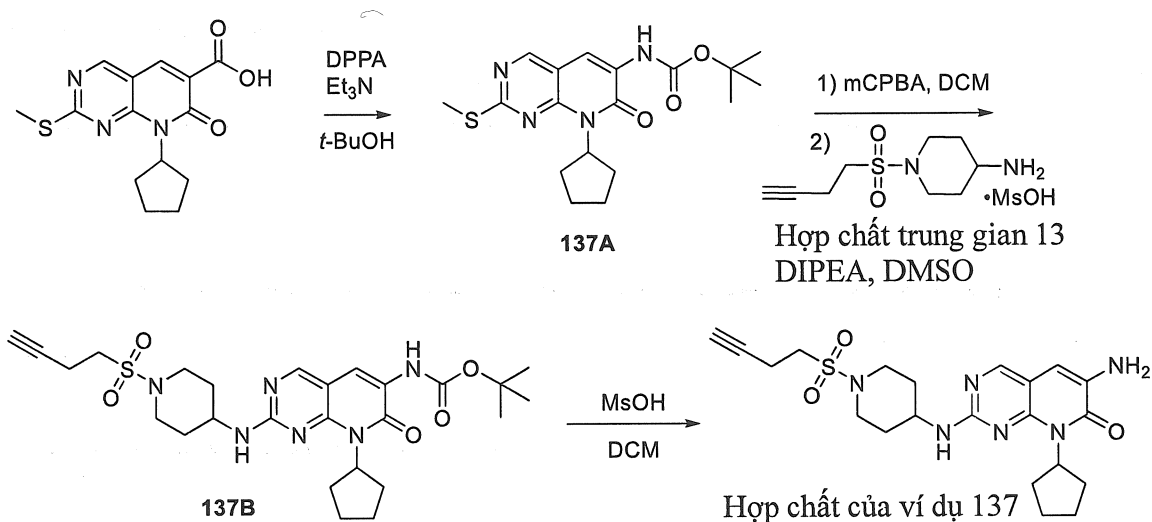
8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one (136A), được tổng hợp từ 4-(xyclopentylamino)-2-(metylsulfanyl)pyrimidin-5-carbaldehyt [VanderWel, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2371] và etyl- γ -hydroxybutyrat theo quy trình của ví dụ 4. Gia nhiệt dung dịch hợp chất 136A (95 mg, 0,284 mmol), *tert*-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat [CAS# 87120-72-7] (78,9 mg, 0,394), và DIPEA (0,187 mL, 1,13 mmol) trong DMSO (2,5 mL) ở 65 °C trong 15 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (8 mL), EtOAc (5mL) và 4 M NaOH (1 mL) và tách. Cô đặc lớp hữu cơ, thu được *tert*-butyl 4-((8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (hợp chất 136B, 130 mg, 100%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS: 458 [M+H]⁺.

Cho axit trifloaxetic (2,0 mL, 26 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-((8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)amino)piperidin-1-carboxylat thô (hợp chất 136B, 130 mg, 0,284 mmol) trong diclometan (6 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó cô đặc đến khô. Hòa tan phần cặn trong diclometan (6 mL). Cho trietylamin (0,238 mL, 1,70 mmol) và isopropylsulfonyl clorua (0,035 mL, 0,313 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, lại cho isopropylsulfonyl clorua (0,015 mL, 0,134 mmol) vào, và sau 20 nữa, cho isopropylsulfonyl clorua (0,030 mL, 0,269 mmol) vào.

Khuấy hỗn hợp trong 15 phút, sau đó tôi dập tắt phản ứng bằng NaOH 4 N (0,6 mL) và khuấy mạnh. Chiết bằng diclometan và tinh chế bằng SFC điều chế, thu được 8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-2-[[1-(propan-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 136, 28,3 mg, 22%) ở dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ = 8,51 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, J =4,4 Hz, 1H), 5,85 (quin, J =8,9 Hz, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,70 (d, J =13,0 Hz, 2H), 3,63 (t, J =6,5 Hz, 2H), 3,31 (td, J =6,8, 13,6 Hz, 1H), 2,62 (t, J =6,5 Hz, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,06-1,91 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,27 (d, J =6,7 Hz, 6H). 1H bị che khuất bởi H₂O. MS: 464 [M+H]⁺.

Phương pháp H (Sắp xếp lại Curtius ở C-6)

Ví dụ 137: 6-amino-2-[[1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-8-xyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on



Cho diphenyl phosphoryl azit (5,41 g, 19,6 mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng axit 8-xyclopentyl-2-(methylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-carboxylic [Toogood, et al. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 2388 – 2406] (5,0 g, 16,37 mmol) và triethylamin (1,99 g, 19,6 mmol) trong *tert*-butanol (60 mL). Khuấy huyền phù thu được ở 79 °C trong 18 giờ. Loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng ethyl axetat (50 mL) và cô đặc các dịch chiết thu gom được và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng pet. ete/ethyl axetat), thu được *tert*-butyl (8-xyclopentyl-2-(methylthio)-7-

oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)-carbamate (hợp chất 137A, 4,1 g, 67%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 2H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). MS: 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

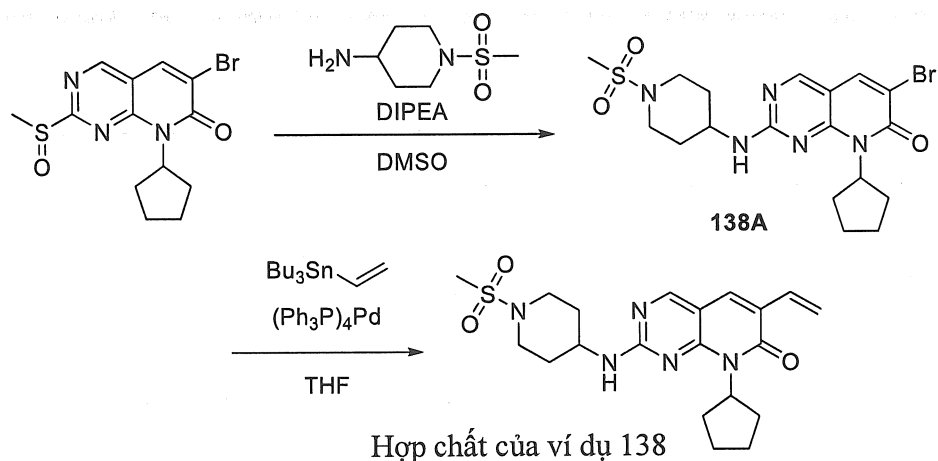
Cho mCPBA (~70%, 389 mg, 1,58 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl (8-*xyclopentyl*-2-(methylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)carbamate (hợp chất 137A, 495 mg, 1,3 mmol) trong DCM (13 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (30 mL), và rửa bằng Na_2SO_3 bão hòa (10 mL) và sau đó bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và làm bay hơi, thu được chất rắn màu trắng, sản phẩm này là hỗn hợp 9:1 của các hợp chất trung gian sulfoxit và sulfon. MS: 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ sulfoxit) và 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ sulfon). Hòa tan một phần của hỗn hợp này (235 mg, 0,6 mmol) trong DMSO (3 mL). Cho diisopropyletyl amin (0,52 mL, 3 mmol) và 1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-amin metansulfonat (hợp chất trung gian 13, 225 mg, 0,72 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp ở 55 °C trong 16 giờ, sau đó ở 65 °C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp phản ứng vào giữa NaHCO_3 bão hòa trong nước (10 mL) và DCM (30 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế bằng sắc ký silica gel (rửa giải bằng etyl axetat/heptan), thu được *tert*-butyl (2-(((1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-8-*xyclopentyl*-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)carbamate (hợp chất 137B, 166 mg, 51%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,65 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75-7,36 (m, 1H), 5,92 (br s, 1H), 4,02-3,80 (m, 1H), 3,62 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,08-2,92 (m, 3H), 2,59 (dt, $J=2,7, 7,5$ Hz, 2H), 2,37-2,09 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,79 (d, $J=4,6$ Hz, 2H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). MS: 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Khuấy dung dịch *tert*-butyl (2-(((1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-8-*xyclopentyl*-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)carbamate (hợp chất 137B, 166 mg, 0,29 mmol) và axit metansulfonic (195 μL , 2,9 mmol) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đặc dung dịch đến khô, và xử lý phần cặn bằng đá (10 g) và NaHCO_3 bão hòa trong nước (10 mL), gây hiện tượng giải phóng khí

một chút. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó thu gom các chất rắn bằng cách lọc. Rửa chất kết tủa bằng nước và làm khô trong tủ sấy chân không (45 °C, 10 mmHg (1,33 kPa)), thu được 6-amino-2-[[1-(but-3-yn-1-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-8-xyclopentylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 137, 119 mg, 91%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,41 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,93 (t, *J*=8,7 Hz, 1H), 5,70-4,31 (m, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,61 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 3H), 2,59 (dt, *J*=2,4, 7,4 Hz, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,08-1,89 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 4H). MS: 445 [M+H]⁺.

Phương pháp I (Kết hợp chéo được xúc tác bằng Pd ở C-6)

Ví dụ 138: 8-xyclopentyl-6-etenyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

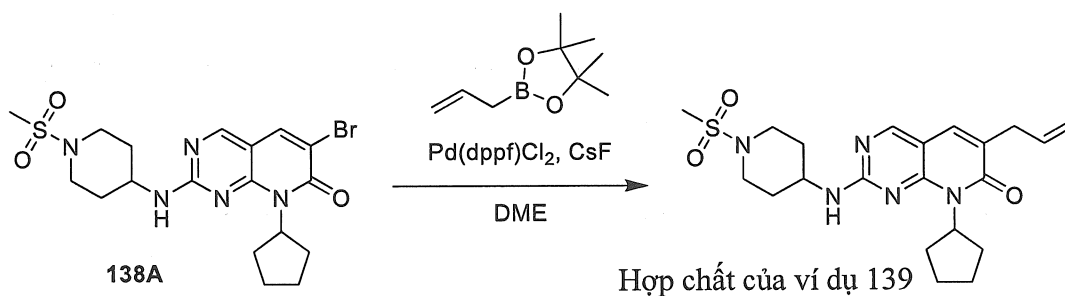


Tổng hợp 6-bromo-8-xyclopentyl-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 138A) từ 6-bromo-8-xyclopentyl-2-(metylsulfonyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on [Toogood, et al. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 2388 – 2406] theo quy trình của ví dụ 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,55-8,68 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79-8,09 (m, 1H), 5,74-6,10 (m, 1H), 3,80-4,16 (m, 1H), 3,57 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,76-3,00 (m, 5H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,97 (br s, 4H), 1,77 (br s, 2H), 1,61 (d, *J*=11,4 Hz, 4H). MS: 470/472 (tách đồng vị Br, [M+H]⁺).

Đuổi khí dung dịch 6-bromo-8-xyclopentyl-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (138A, 5,00 g, 12,0 mmol) và tri-*n*-butyl(etenyl)stannan (3,80 g, 12,0 mmol) trong THF (100 mL, 0,1 M) bằng nitơ, sau đó cho paladi tetrakis(triphenylphospin) (692 mg, 0,599 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp ở 65 °C trong 48 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi bằng áp suất thấp và tinh chế phần cặn trên silic oxit (rửa giải 0-20% etyl axetat/diclometan). Sau đó, tái kết tinh sản phẩm từ DCM/dietyl ete (1/10, 50 mL), thu được 8-xyclopentyl-6-etenyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 138, 2,5 g, 50%), vẫn chứa 10% triphenylphosphin oxit.

Để thử nghiệm sinh học, tinh chế thêm một mẫu của mẻ này (102 mg, 0,244 mmol) bằng SFC điều chế, thu được 8-xyclopentyl-6-etenyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on tinh khiết xét về mặt phân tích (hợp chất của ví dụ 138, 76,48 mg, thu được 75%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,44 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,89 (dd, *J*=11,25, 17,73 Hz, 1H), 5,79-5,99 (m, 2H), 5,12-5,44 (m, 2H), 3,95-4,17 (m, 1H), 3,81 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,27-2,47 (m, 2H), 2,21 (dd, *J*=3,06, 13,08 Hz, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 4H). MS: 418 [M+H]⁺.

Ví dụ 139: 8-xyclopentyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-6-(prop-2-en-1-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on

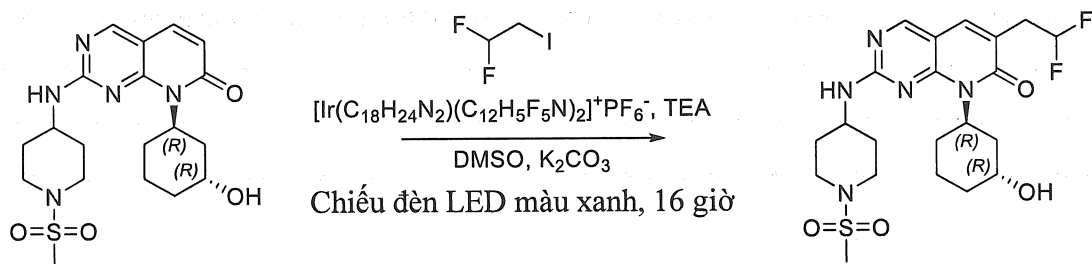


Cho 6-bromo-8-xyclopentyl-2-((1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất 138A, 470 mg, 1 mmol), DME (10 mL, 0,1 M), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-2-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (281 μL, 1,5 mmol), CsF (304 mg, 2 mmol), và PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,05 mmol) vào một bình có cánh khuấy. Tiến hành đuổi khí cho hỗn hợp bằng nitơ trong 1 phút, sau đó đẩy bình

này lại và đặt trong thiết bị gia nhiệt 80 °C trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat (100 mL) và NaHCO₃ bão hòa trong nước (20 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết sản phẩm bằng ethyl axetat (20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, cô đặc, và tinh chế trên silic oxit (rửa giải bằng heptan/ethyl axetat), thu được 8-xycllopentyl-2- {[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(prop-2-en-1-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 139, 154 mg, 40%) ở dạng chất rắn sáng màu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,58 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,95 (tdd, *J*=6,69, 10,16, 17,04 Hz, 1H), 5,05-5,19 (m, 2H), 3,57 (d, *J*=12,2 Hz, 3H), 3,18 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,79-2,96 (m, 7H), 1,99 (s, 6H), 1,53-1,69 (m, 4H). MS: 432 [M+H]⁺.

Phương pháp J (Bổ sung gốc ở C-6)

Ví dụ 140: 6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2- {[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on



Hợp chất của ví dụ 3

Hợp chất của ví dụ 140

Cho (4,4'-di-*t*-butyl-2,2'-bipyridin)bis[3,5-diflo-2-[5-triflometyl-2-pyridinyl-kN)phenyl-kC]iridi(III) hexaflorophosphat (0,012 g, 0,0107 mmol), 1,1-diflo-2-iodoetan (0,27 mL, 3,1 mmol), kali cacbonat (0,150 g, 0,960 mmol) và trietylamin (30 μL, 0,22 mmol) vào dung dịch 8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2- {[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 3, 0,161 g, 0,382 mmol) trong DMSO (1,5 mL). Sục nitơ vào hỗn hợp trong mười phút, và sau đó đẩy bình lại. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng bằng ánh sáng xanh (Kessil, H150-Blue, 34W) trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc, và tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế (các cột Waters SFC 200 Glacier / 2-Cosmosil 3HOP 150 x 21,1mm I.D., 5μm. đồng dung môi metanol. từ 14% B trong 2,5 phút, đến 22% trong 7,5 phút, đến 50% trong 1 phút, giữ trong 1 phút @ 100bar (10 MPa), 35C, 80g/phút),

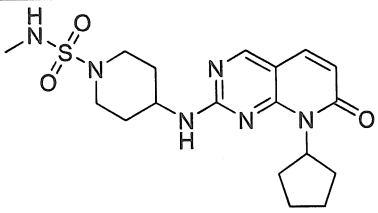
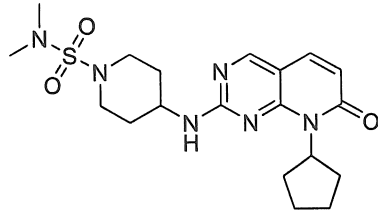
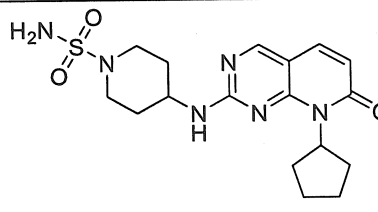
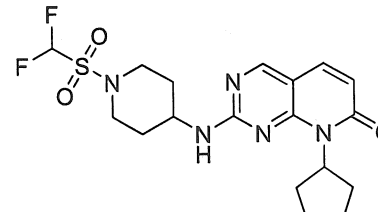
thu được 6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R*,3*R*)-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on (hợp chất của ví dụ 140, 29,35 mg, hiệu suất 16%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,22 (tt, *J*=4,8, 57,2 Hz, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,02 (dt, *J*=4,0, 17,1 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,18-1,38 (m, 11H). MS: 486 [M+H]⁺. $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +18,0 (*c* 0,1, MeOH).

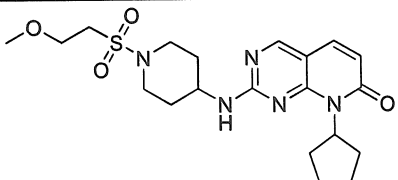
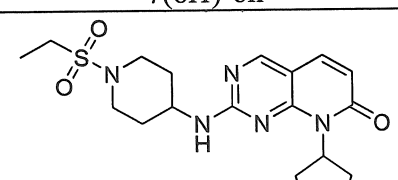
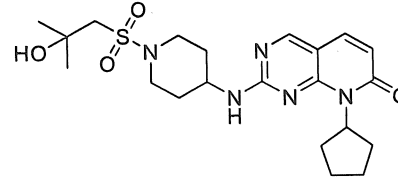
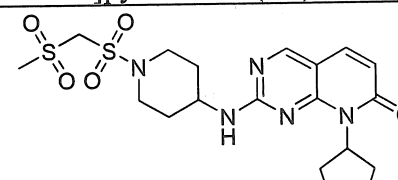
Các hợp chất khác của sáng chế được điều chế bằng cách cải biến các phương pháp được nêu làm ví dụ ở đây. Từ khi được chỉ ra khác, tất cả các hợp chất có các tâm không đối xứng được điều chế và/hoặc được tách thành dạng chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ có cấu hình tương đối đã biết. Các hợp chất có đánh dấu “hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết” thường được điều chế từ các hợp chất trung gian triệt quang và phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bằng các phương pháp SFC điều chế không đối xứng thích hợp trước khi xác định đặc trưng và thử nghiệm. Khi hóa học lập thể tuyệt đối là chưa biết đối với cặp các chất đồng phân đối ảnh, thì hóa học lập thể nêu trong bảng 1 được gán dựa trên dấu hiệu quay quang ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$) và hoạt tính sinh học tương đối, bằng tính tương tự với các hợp chất có các cấu hình tuyệt đối đã biết. Các hợp chất được đánh dấu “hóa học lập thể tuyệt đối đã biết” thường được điều chế từ các hợp chất trung gian không đối xứng có hóa học lập thể đã biết.

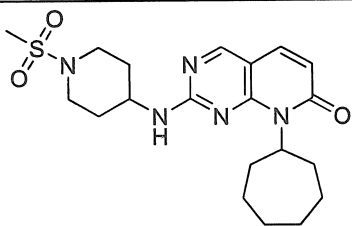
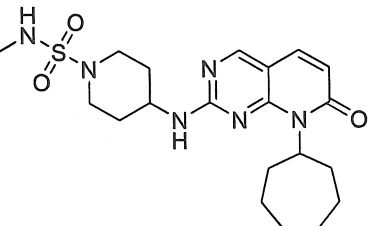
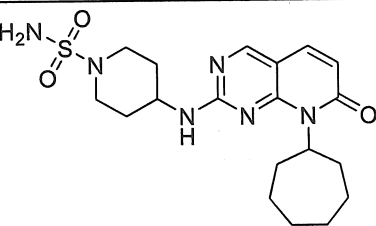
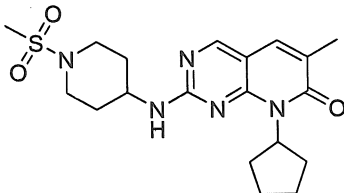
Các hợp chất được chọn và các dữ liệu đặc trưng hóa tương ứng của chúng được nêu trong bảng 1 dưới đây.

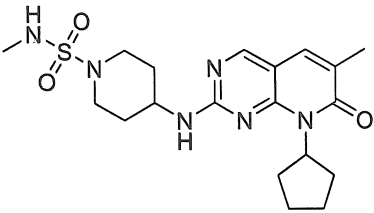
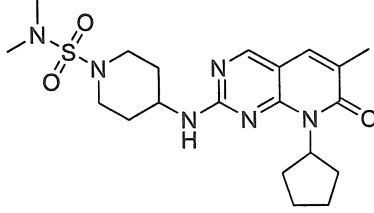
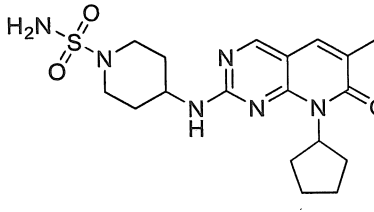
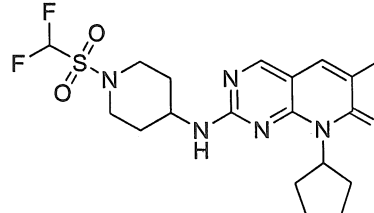
Bảng 1

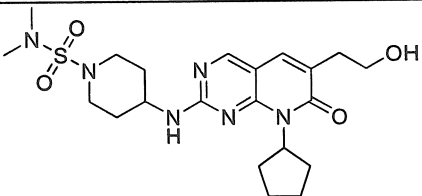
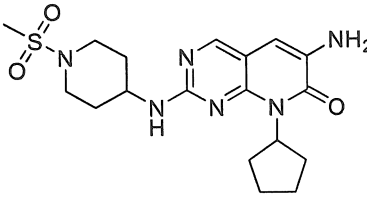
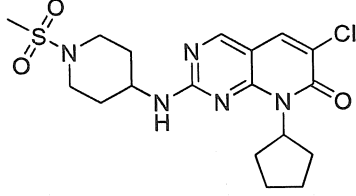
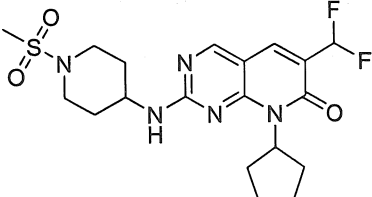
Hợp chất của ví dụ số (Phương pháp)	Cấu trúc/tên IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR (ppm); ¹⁹ F NMR (ppm); sự quay quang; những lưu ý về hóa học lập thể
1 -10	ở những đoạn trình bày về các phương pháp		

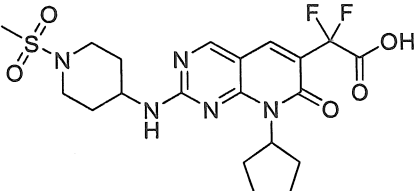
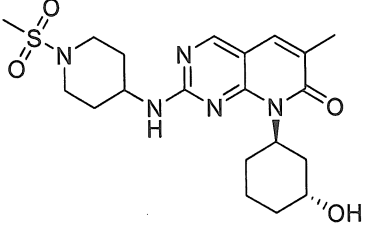
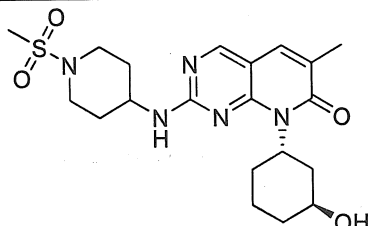
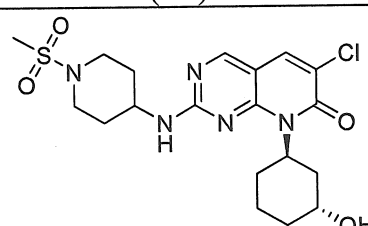
11 (A)	 4-[(8-cyclopentyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	407	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,84 (quin, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,53-5,12 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,37 (br s, 2H), 2,16 (dd, <i>J</i> =3,5, 13,1 Hz, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H)
12 (A)	 4-[(8-cyclopentyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]-<i>N,N</i>-dimethylpiperidin-1-sulfonamid	421	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,40 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,84 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,72 (d, <i>J</i> =13,1 Hz, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,37 (br s, 2H), 2,14 (dd, <i>J</i> =3,5, 13,1 Hz, 2H), 2,03 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 4H)
13 (A)	 4-[(8-cyclopentyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-sulfonamid	393	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,61-8,58 (m, 1H), 7,87-7,66 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,24-6,21 (m, 1H), 5,87-5,73 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,73-1,56 (m, 6H)
14 (A)	 8-cyclopentyl-2-({1-[(difluoromethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	428	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,40 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,42-6,30 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,83 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> =13,1 Hz, 2H), 3,29 (t, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 2,35 (br s, 2H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,02 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,67 (br s, 4H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -123,3 (br s, 2F)

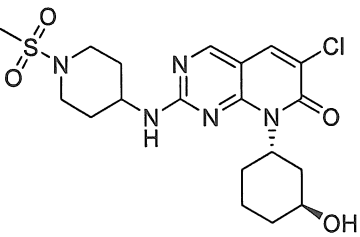
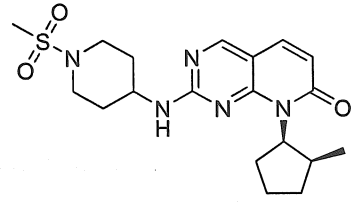
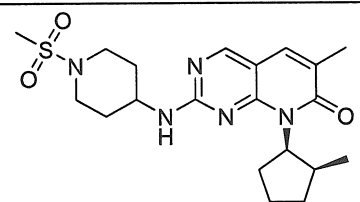
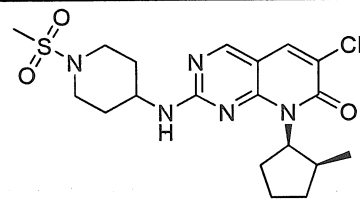
15 (A)	 8-xyclopentyl-2-({1-[(2-methoxyethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,84 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,38 (br s, 2H), 2,15 (dd, <i>J</i> =3,5, 13,1 Hz, 2H), 2,02 (br s, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 4H)
16 (A)	 8-xyclopentyl-2-{{1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	406	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,84 (quin, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 3,09-2,92 (m, 4H), 2,45-2,24 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 3H), 1,39 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H)
17 (A)	 8-xyclopentyl-2-({1-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8,55 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,81 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,64 (td, <i>J</i> =3,4, 12,0 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 4H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,34 (s, 6H)
18 (A)	 8-xyclopentyl-2-[(1-{{(methylsulfonyl)methyl} sulfonyl}piperidin-4-yl)amino]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	470	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8,55 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,81 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,74 (td, <i>J</i> =3,4, 12,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H)

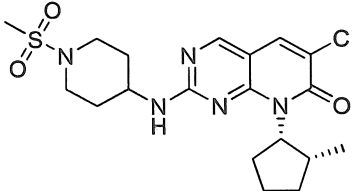
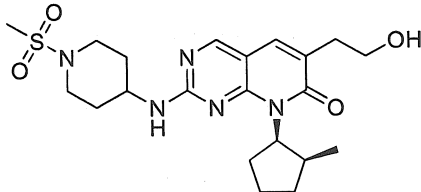
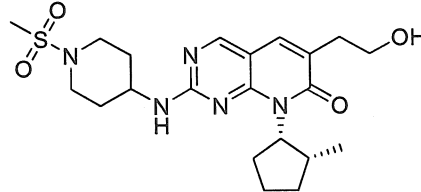
19 (A)	 8-xycloheptyl-2-{{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	420	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,35-6,12 (m, 1H), 5,68-5,21 (m, 1H), 4,03-3,75 (m, 1H), 3,60 (br s, 2H), 2,92-2,80 (m, 5H), 2,59 (d, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H), 2,37 (br s, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,76 (br s, 2H), 1,70-1,54 (m, 8H), 1,49 (br s, 2H)
20 (A)	 4-[(8-xycloheptyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	435	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,42-7,39 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,39-6,34 (m, 1H), 5,56-5,31 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,06-3,01 (t, <i>J</i> =11,0 Hz, 2H), 2,77 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 3H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 10H), 1,55-1,46 (m, 2H)
21 (A)	 4-[(8-xycloheptyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-sulfonamid	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,24-6,18 (m, 1H), 5,56-5,28 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,51 (br s, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 12H)
22 (A)	 8-xyclopentyl-6-methyl-2-{{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	406	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,52 (br s, 1H), 7,55 (br s, 2H), 6,00-5,73 (m, 1H), 4,06-3,76 (m, 1H), 3,56 (br s, 2H), 2,96-2,80 (m, 5H), 2,37-2,11 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 7H), 1,74 (br s, 2H), 1,67-1,47 (m, 4H)

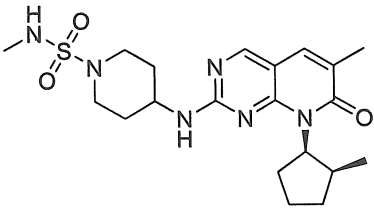
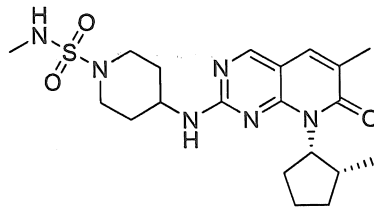
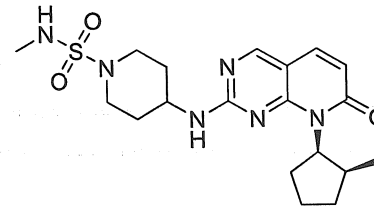
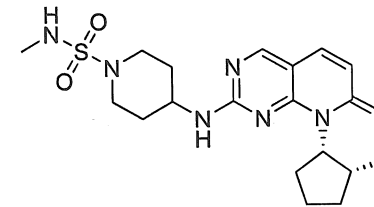
23 (A)	 4-[(8-cyclopentyl-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	421	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,35 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,89 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,28 (br s, 1H), 4,20 (q, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,77 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,35 (br s, 2H), 2,22-2,12 (m, 5H), 2,04 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 4H)
24 (A)	 4-[(8-cyclopentyl-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]-<i>N,N</i>-dimethylpiperidin-1-sulfonamid	435	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,35 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,89 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 3,72 (d, <i>J</i> =13,3 Hz, 2H), 2,98-3,11 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,33 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 2,10-2,19 (m, 5H), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,56-1,65 ppm (m, 2H)
25 (A)	 4-[(8-cyclopentyl-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-sulfonamid	407	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,50 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 5,87-5,78 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 7H), 1,72-1,54 (m, 6H)
26 (A)	 8-cyclopentyl-2-({1-[(difluoromethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	442	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,88 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> =13,6 Hz, 2H), 3,30 (t, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,23-2,13 (m, 5H), 2,05 (br s, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 4H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -123,2 (s, 2F)

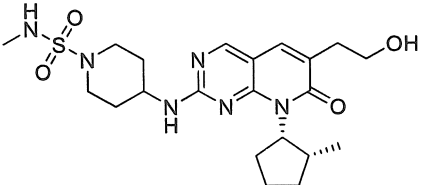
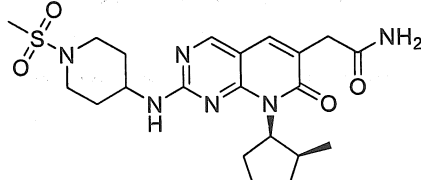
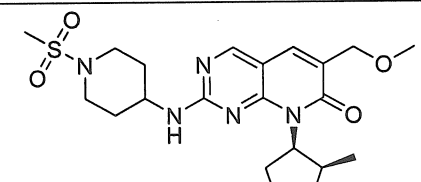
27 (A)	 4-{{[8-((dimethylamino)sulfonyl)cyclopentyl]-6-(2-hydroxyethyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]amino}-N,N-dimethylpiperidin-1-sulfonamid	488 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,88 (quin, J =8,9 Hz, 1H), 5,58-5,06 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,86 (d, J =4,8 Hz, 2H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 3H), 2,86-2,79 (m, 8H), 2,34 (br s, 2H), 2,14 (dd, J =3,3, 13,1 Hz, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 4H)
28 (H)	 6-amino-8-((dimethylamino)sulfonylcyclopentyl)-2-{{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	407	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,40 (s, 1H), 7,13 (d, J =4,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,02-5,85 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,86 (br s, 1H), 3,55 (d, J =12,1 Hz, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,28 (d, J =10,4 Hz, 2H), 1,97 (d, J =11,0 Hz, 4H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 4H)
29 (D)	 6-clo-8-((dimethylamino)sulfonylcyclopentyl)-2-{{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	426	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,68-8,51 (m, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,01-7,58 (m, 1H), 6,09-5,70 (m, 1H), 4,12-3,76 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 2,87 (d, J =11,3 Hz, 5H), 2,25 (br s, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,95 (br s, 4H), 1,77 (br s, 2H), 1,68-1,51 (m, 4H)
30 (E)	 8-((dimethylamino)sulfonylcyclopentyl)-6-(difluoromethyl)-2-{{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	442	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,72 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 6,84 (t, J =55,0 Hz, 1H), 5,83 (quin, J =8,7 Hz, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,63 (d, J =12,3 Hz, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,32 (br s, 2H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 4H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = -116,8 (br s, 2F)

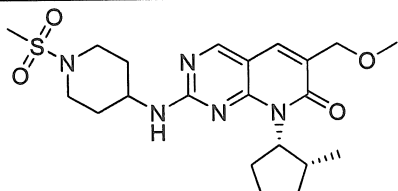
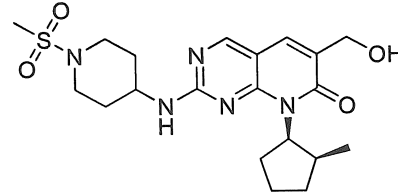
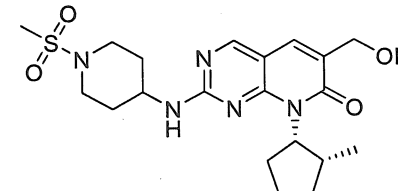
31 (A)	 Axit (8-xyclopentyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)(diflo)axetic	486	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,65 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 5,72-5,87 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,22-2,36 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 4H), 1,56-1,84 (m, 6H) ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -100,9 (br s, 2F)
32 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxyxyclohexyl]-6-methyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,97 (br s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> =5,3, 10,3 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 3H), 2,69 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 2,22 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,94-1,67 (m, 8H) [α] _D ²⁰ +11,8 (c 0,13, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 33
33 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxyxyclohexyl]-6-methyl-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,34 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,97 (br s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> =5,9, 10,2 Hz, 2H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,86-2,79 (m, 3H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,22 (d, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,91-1,65 (m, 8H) [α] _D ²⁰ -17,8 (c 0,13, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 32
34 (D)	 (+)-6-clo-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxyxyclohexyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	478 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,65-8,52 (m, 1H), 8,11-7,97 (m, 2H), 6,18-5,67 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,59 (br s, 2H), 3,00-2,76 (m, 6H), 2,26-1,89 (m, 2H), 1,85-1,32 (m, 9H) [α] _D ²⁰ +4,3 (c 0,2, DMSO) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết.

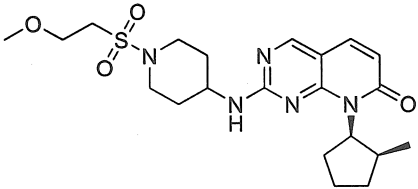
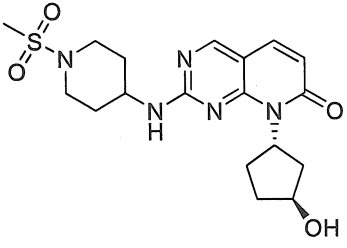
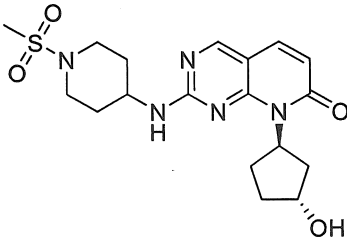
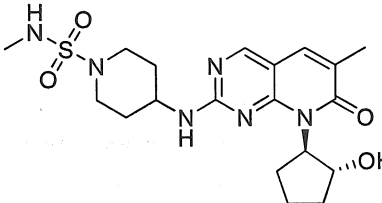
	yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 35
35 (D)	 (-)-6-chloro-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	478 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,62-8,54 (m, 1H), 8,10-7,92 (m, 2H), 6,16-5,65 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,60 (br s, 2H), 2,95-2,74 (m, 6H), 2,20-1,89 (m, 2H), 1,89-1,36 (m, 9H) [α] _D ²⁰ -8,7 (<i>c</i> 0,2, DMSO) 93% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 34
36 (A)	 8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	406	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,01-5,86 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,79-2,51 (m, 1H), 2,34 (br s, 1H), 2,19 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,89 (dd, <i>J</i> =7,7, 18,7 Hz, 4H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 1H), 0,78 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H) 95% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
37 (A)	 6-methyl-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	420	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,04-5,91 (m, 1H), 4,08-3,95 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,73 (br s, 4H), 1,63-1,53 (m, 1H), 0,76 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 96% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
38 (D)		440	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,99 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 4,10-3,93 (m, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 2,92 (br s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,18 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,00-1,76 (m,

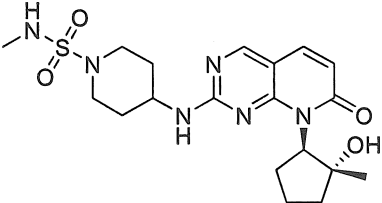
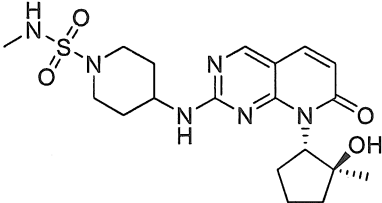
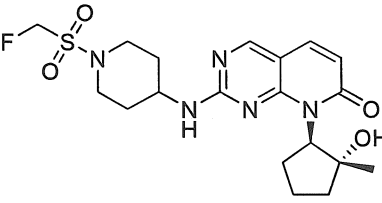
	6-clo-8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		4H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 1H), 0,77 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 96% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 39
39 (D)	 6-clo-8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	462 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,00 (dt, $J=7,0$, 9,8 Hz, 1H), 4,02 (td, $J=2,1$, 4,1 Hz, 1H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (tt, $J=7,0$, 10,4 Hz, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 0,78 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 97% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 38
40 (A)	 6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	450	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,06-5,92 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 4H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 5H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 3H), 1,79-1,48 (m, 4H), 0,77 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 95% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 41
41 (A)	 6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	450	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 4H), 3,02-2,89 (m, 3H), 2,86-2,78 (m, 5H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 1H), 0,77 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); >99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 40

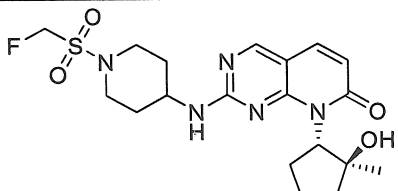
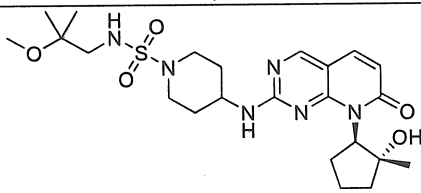
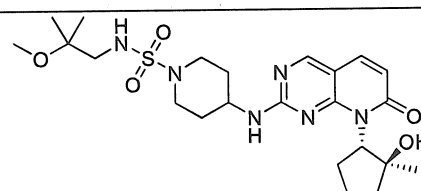
42 (A)	 <i>N</i>-metyl-4-((6-metyl-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-metylxclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamid	435	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,45-8,24 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,38-5,11 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 3H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 5H), 0,76 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 96% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 43
43 (A)	 <i>N</i>-metyl-4-((6-metyl-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-metylxclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamid	435	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,34 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 1H), 6,01-5,93 (m, 1H), 4,20 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,72 (dd, <i>J</i> =2,8, 12,3 Hz, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,17 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,73-1,56 (m, 5H), 0,76 (d, <i>J</i> =7,0, 3H); 96% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 42
44 (A)	 <i>N</i>-metyl-4-((8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-metylxclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamid	421	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,00-5,87 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,02 (br s, 2H), 2,75 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,89 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 3H), 1,75-1,55 (m, 4H), 0,78 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); >99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 45
45 (A)		421	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,93 (dt, <i>J</i> =7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,24 (q, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,09-

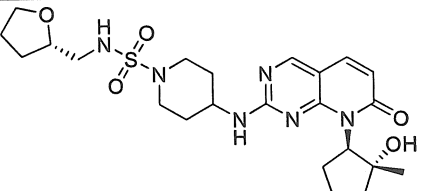
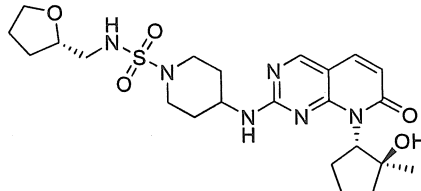
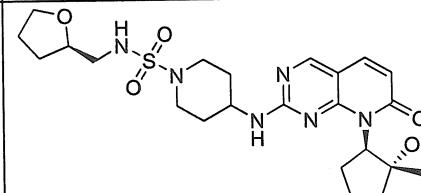
	<i>N</i> -metyl-4-({8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit		1,98 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,73-1,61 (m, 4H), 0,78 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 97% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 44
46 (A)	 4-({6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)- <i>N</i> -metyl piperidin-1-sulfonamit	487 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 5,69-5,30 (m, 1H), 4,47-4,26 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,85 (br s, 2H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,76 (d, $J=5,3$ Hz, 3H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,70-1,48 (m, 3H), 0,77 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); >99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 4
47 (F)	 2-(8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetamit	463	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,95-6,09 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,04 (br s, 1H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,36-3,56 (m, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67 (br s, 1H), 2,30-2,44 (m, 1H), 2,20 (d, $J=10,3$ Hz, 2H), 2,01-2,13 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 3H), 1,72 (d, $J=11,5$ Hz, 2H), 1,51-1,62 (m, 1H), 0,76 ppm (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 96% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
48 (A)	 6-(metoxymetyl)-8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	472 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,97 (dt, $J=7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J=1,3$ Hz, 2H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 0,76 (d, $J=7,3$ Hz, 3H); 95% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 49

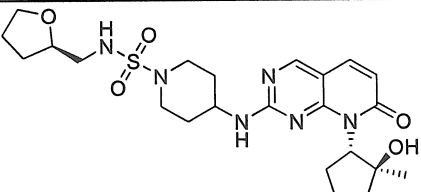
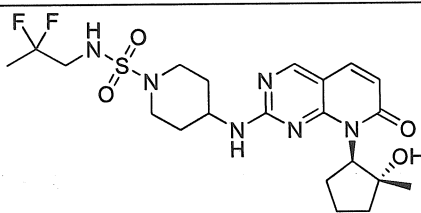
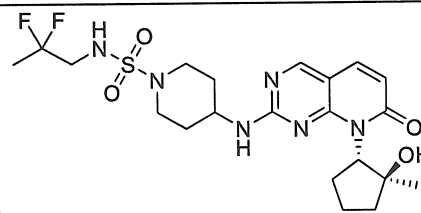
49 (A)	 6-(methoxymethyl)-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	450	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,97 (td, <i>J</i> =9,8, 7,5 Hz, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,40 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 2H), 4,04 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,88-3,03 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,68 (d, <i>J</i> =16,1 Hz, 1H), 2,35 (tquin, <i>J</i> =10,4, 7,1 Hz, 1H), 2,21 (d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,80-1,99 (m, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 1H), 0,77 ppm (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 97% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 48
50 (A)	 6-(hydroxymethyl)-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	458 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,97 (dt, <i>J</i> =7,3, 9,8 Hz, 1H), 4,56 (br s, 2H), 4,04 (dt, <i>J</i> =1,6, 3,2 Hz, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,19-3,06 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (ddd, <i>J</i> =3,0, 7,2, 10,1 Hz, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 0,77 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 97% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 51
51 (A)	 6-(hydroxymethyl)-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	458 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,01-5,93 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 2H), 3,19-3,04 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,79-1,63 (m, 4H), 1,58-1,51 (m, 1H), 0,77 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); 97% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 50

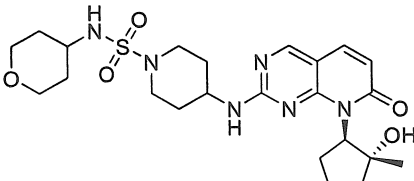
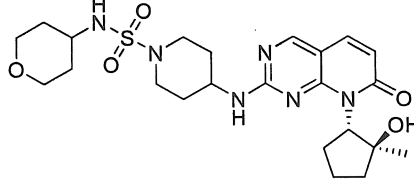
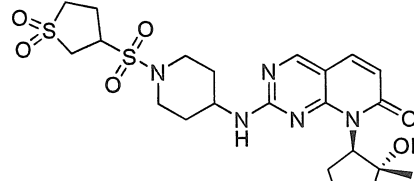
52 (A)	 2-((1-((2-methoxyethyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-8-[(1R,2S)-2-methylcyclopentyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	472 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,05-5,87 (m, 1H), 5,38 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,86-3,71 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,69 (br s, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,21-2,10 (d, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,64-1,47 (m, 3H), 0,79 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H); >99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết
53 (A)	 (+)-8-[(1R*,3R*)-3-hydroxycyclopentyl]-2-([1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	408	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,59 (br s, 1H), 7,90-7,69 (m, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 6,11 (br s, 1H), 4,63-4,46 (m, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,08-3,79 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,20 (br s, 2H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 4H); [α] _D ²² +15,0 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 54
54 (A)	 (-)-8-[(1R*,3R*)-3-hydroxycyclopentyl]-2-([1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	408	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,59 (br s, 1H), 7,91-7,69 (m, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 6,11 (br s, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,13-3,80 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,20 (br s, 2H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,69-1,53 (m, 4H); [α] _D ²² -16,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 53
55 (A)	 4-((8-[(1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-6-methyl-7-	459,0 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> =5,2, 3H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,15 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 5H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,90 (dd, <i>J</i> =6,1, 12,7 Hz, 1H), 1,77-1,63 (m, 3H);

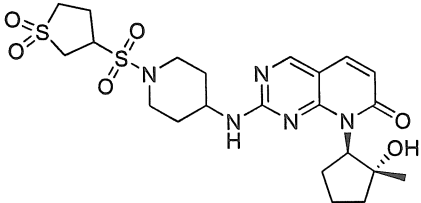
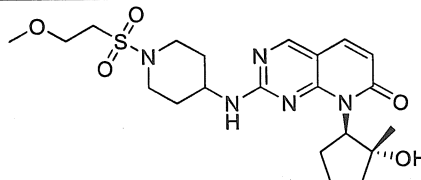
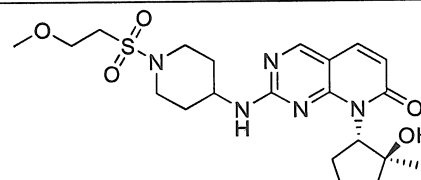
	oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)- <i>N</i> -methylpiperidin-1-sulfonamit		98% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
56 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	459 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,67 (br s, 2H), 4,77-4,35 (m, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,75 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,28-2,09 (m, 3H), 2,06-1,80 (m, 4H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -13,0 (<i>c</i> 0,20, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 57
57 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	459 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,65-3,83 (m, 2H), 2,97-3,13 (m, 2H), 2,78-2,95 (m, 1H), 2,76 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 3H), 2,11-2,29 (m, 3H), 1,80-2,08 (m, 4H), 1,62-1,74 (m, 3H), 1,17 ppm (s, 3H); [α] _D ²⁰ +8,6 (<i>c</i> 0,17, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 56
58 (A)	 (-)-2-({1-[(flometyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	462 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 5,49 (br s, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> =48 Hz, 2H), 4,05 (br s, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,83 (br s, 1H), 2,30-2,16 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,67 (br s, 2H), 1,17 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -215,3 (s, 1F) [α] _D ²² -18,7 (<i>c</i> 0,5, CHCl ₃) [α] _D ²² -30,1 (<i>c</i> 0,5, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 59

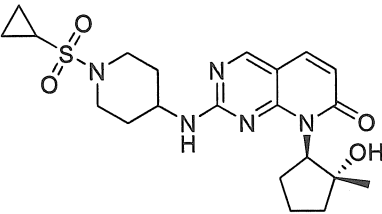
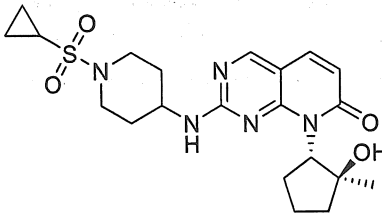
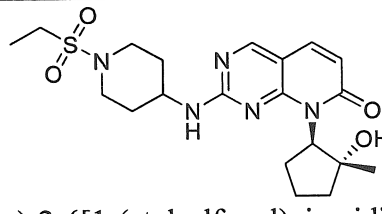
59 (A)	 (+)-2-({1-[(flometyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	462 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 5,26-5,02 (m, 2H), 4,07 (br s, 1H), 3,93 (t, <i>J</i> =11,9 Hz, 2H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,93-2,73 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,18 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -215,3 (s, 1F) [α] _D ²² +33,3 (<i>c</i> 0,5, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 58
60 (A)	 (-)-4-({8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-(2-methoxy-2-methylpropyl)piperidin-1-sulfonamid	531 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,72 (br s, 1H), 5,55-5,23 (m, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,13-3,89 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,03 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 4H), 2,94-2,77 (m, 1H), 2,68-2,36 (m, 1H), 2,17 (d, <i>J</i> =13,3 Hz, 3H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,66 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -13,3 (<i>c</i> 0,27, MeOH) 98% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 61
61 (A)	 (+)-4-({8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-(2-methoxy-2-methylpropyl)piperidin-1-sulfonamid	531 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 5,72 (br s, 1H), 5,55-5,26 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,86 (br s, 1H), 2,70-2,30 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 3H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +13,8 (<i>c</i> 0,27, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 60

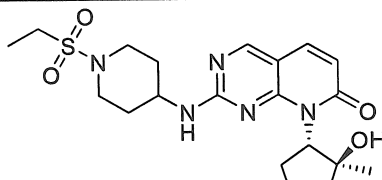
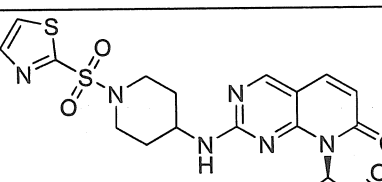
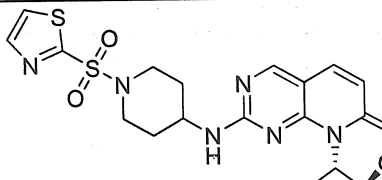
62 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamid	529 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,55 (br s, 1H), 7,71 (d, J =9,3 Hz, 1H), 6,28 (d, J =9,3 Hz, 1H), 6,12-5,95 (m, 1H), 4,15-3,97 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 4H), 2,02-1,88 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10,8 (c 0,12, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>S</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>S</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
63 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamid	529 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (br s, 1H), 7,71 (d, J =9,3 Hz, 1H), 6,37-6,24 (m, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,89 (td, J =6,6, 8,1 Hz, 1H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,69 (br d, J =11,0 Hz, 2H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,99 (br s, 2H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,35 (br d, J =11,5 Hz, 1H), 2,27-2,02 (m, 4H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,12 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +10 (c 0,12, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>S</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>S</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
64 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamid	529 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, J =9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J =9,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 3H), 3,12-2,92 (m, 4H), 2,59 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,25-1,85 (m, 8H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,73-1,54 (m, 3H), 1,10 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -13,9 (c 0,13, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối

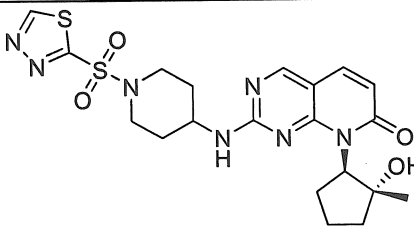
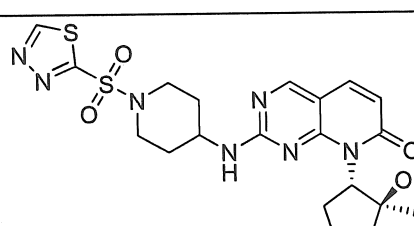
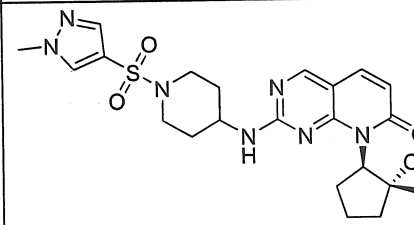
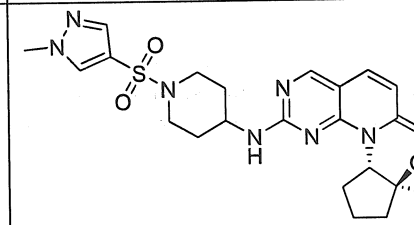
			đã biết (<i>R</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>R</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
65 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamit	529 [M+Na] ⁺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,53 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 6,26 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 6,05 (br s, 1H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 3H), 3,13-2,91 (m, 4H), 2,59 (s, 1H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,23-1,88 (m, 8H), 1,81-1,56 (m, 4H), 1,10 (s, 3H); [α]_D²⁰ +8,4 (<i>c</i> 0,10, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>R</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>R</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
66 (A)	 (-)-<i>N</i>-(2,2-diflopropyl)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit	523 [M+Na] ⁺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,57 (br s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i>=9,0 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i>=9,0 Hz, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,39 (t, <i>J</i>=13,1 Hz, 2H), 3,00 (br s, 2H), 2,61 (br s, 1H), 2,35 (q, <i>J</i>=10,5 Hz, 1H), 2,28-2,06 (m, 3H), 2,00 (br s, 2H), 1,80 (d, <i>J</i>=12,5 Hz, 1H), 1,67 (t, <i>J</i>=18,8 Hz, 5H), 1,12 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -94,4 đến -94,6 (m, 2F) [α]_D²⁰ -11,3 (<i>c</i> 0,15, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 67
67 (A)	 (+)-<i>N</i>-(2,2-diflopropyl)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-	523 [M+Na] ⁺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,53 (br s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i>=9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i>=9,5 Hz, 1H), 6,11-5,89 (m, 1H), 4,15-3,96 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,33 (q, <i>J</i>=10,3 Hz, 1H), 2,23-2,04 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78 (d, <i>J</i>=12,8 Hz, 1H), 1,69-1,58 (m, 5H), 1,10 (s, 3H)

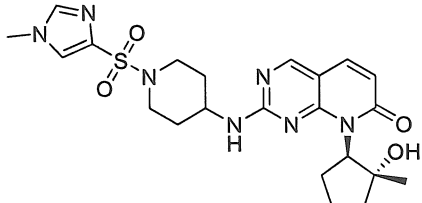
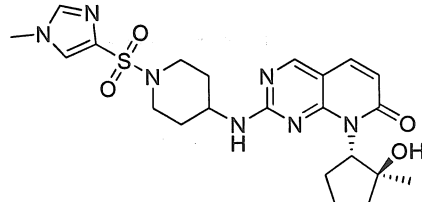
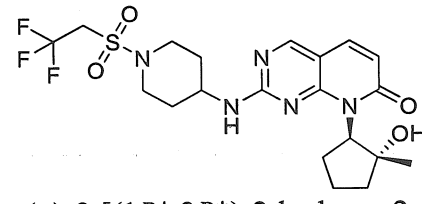
	dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit		^{19}F NMR (377MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -94,4 đến -94,6 (m, 2F) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +8,4 (<i>c</i> 0,13, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 66
68 (A)	 (-)-4-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino)-<i>N</i>-(tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-4-yl)piperidin-1-sulfonamit	529 [M+Na] ⁺	^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 6,39-6,31 (m, 1H), 5,77-5,48 (m, 2H), 4,48-4,36 (m, 1H), 3,98 (d, <i>J</i>=11,3 Hz, 3H), 3,74 (d, <i>J</i>=12,3 Hz, 2H), 3,50-3,37 (m, 3H), 2,99 (br s, 3H), 2,59-2,30 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,17 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -12,7 (<i>c</i> 0,44, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 69
69 (A)	 (+)-4-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl)amino)-<i>N</i>-(tetrahydro-2<i>H</i>-pyran-4-yl)piperidin-1-sulfonamit	529 [M+Na] ⁺	^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i>=9,8 Hz, 1H), 5,81-5,65 (m, 1H), 5,60-5,40 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,98 (d, <i>J</i>=11,5 Hz, 3H), 3,73 (br s, 2H), 3,51-3,39 (m, 3H), 2,98 (br s, 3H), 2,57-2,31 (m, 1H), 2,29-2,13 (m, 3H), 1,99 (d, <i>J</i>=10,3 Hz, 4H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,56 (dd, <i>J</i>=4,3, 12,8 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +12,8 (<i>c</i> 0,25, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 68
70 (A)	 2-[(1-[(3ξ)-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl]sulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-	526	^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 6,36 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,94-3,79 (m, 3H), 3,48-3,26 (m, 3H), 3,22-3,03 (m, 3H), 2,82 (br s, 1H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 3H), 2,06-1,78 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,17 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32,0 (<i>c</i> 0,2, CHCl₃) >99% de; chất đồng phân không đối

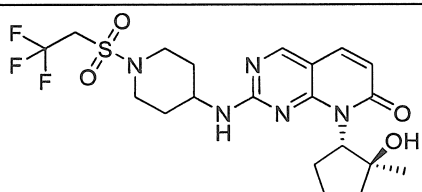
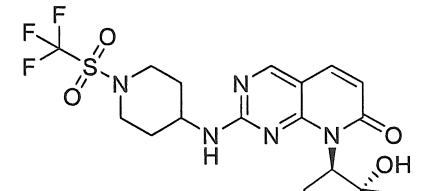
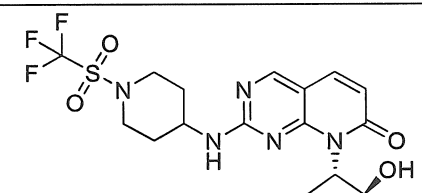
	2-methylxyclopentyl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on – Chất đồng phân (A)		quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>R,R</i>) ở các tâm không đối xứng xyclopentyl, nhưng chưa biết ở tâm sulfolan. Được tạo từ (±)-tetrahydro-3-thiophensulfonyl clorua 1,1-dioxit và hợp chất trung gian chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ 2B từ hợp chất của ví dụ 2
71 (A)	 2-[(1-{[(3ξ)-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl]sulfonyl}piperidin-4-yl)amino]-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on – Chất đồng phân B	526	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,45-3,29 (m, 3H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,82 (br s, 1H), 2,66-2,51 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 3H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 3H), 1,17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -1,3 (<i>c</i> 0,2, CHCl ₃) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>R,R</i>) ở các tâm không đối xứng xyclopentyl, nhưng chưa biết ở tâm sulfolan. Được tạo từ (±)-tetrahydro-3-thiophensulfonyl clorua 1,1-dioxit và hợp chất trung gian chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ 2B từ hợp chất của ví dụ 2
72 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[(1-{(2-methoxyetyl)sulfonyl}piperidin-4-yl)amino]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	488 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,71 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,44 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,82-3,74 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,22 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,89 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 2,61-2,35 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -14,5 (<i>c</i> 0,17, MeOH) 95% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 73
73 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-hydroxy-2-	488 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,86-3,69 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> =5,9 Hz, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,88 (br s, 1H),

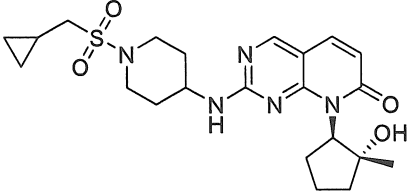
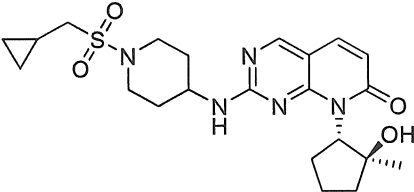
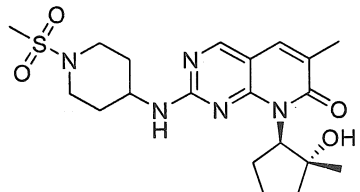
	methylxyclopentyl]-2-({1-[(2-methoxyethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		2,62-2,38 (m, 1H), 2,30-2,11 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +14,2 (<i>c</i> 0,15, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 72
74 (A)	 (-)-2-{{1-(xyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	470 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,64-2,46 (m, 2H), 2,40-1,88 (m, 6H), 1,82-1,55 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09-1,02 (m, 4H); [α] _D ²⁰ -14,2 (<i>c</i> 0,12, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 75
75 (A)	 (+)-2-{{1-(xyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	470 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 6,14-5,90 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,66-2,44 (m, 2H), 2,37-1,93 (m, 6H), 1,82-1,55 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09-1,02 (m, 4H); [α] _D ²⁰ +11,9 (<i>c</i> 0,16, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 74
76 (A)	 (-)-2-{{1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,40-1,92 (m, 6H), 1,81-1,52 (m, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -16,9 (<i>c</i> 0,16, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 77

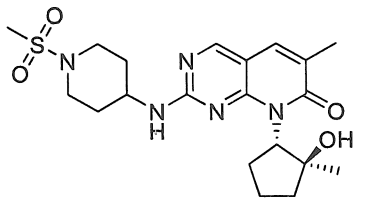
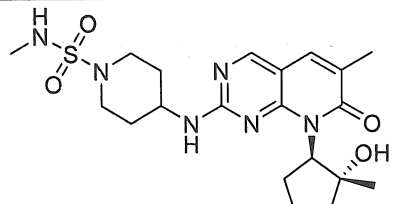
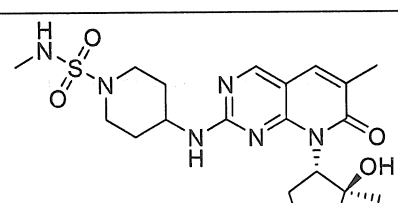
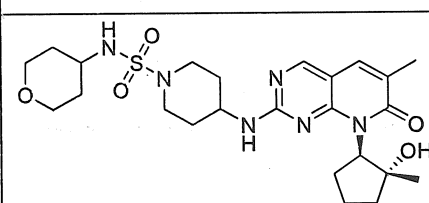
77 (A)	 (+)-2-([1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,13-5,88 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,16-2,99 (m, 4H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,39-1,91 (m, 6H), 1,81-1,51 (m, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16,9$ (c 0,13, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 76
78 (A)	 P (-)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-([1-(1,3-thiazol-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	513 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,53 (br s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> =3,2 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,05-5,88 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,87 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 3,01 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 2H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,09 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,5$ (c 0,12, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 79
79 (A)	 (+)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-([1-(1,3-thiazol-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	513 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (br s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,89 (br d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 3,02 (br t, <i>J</i> =12,2 Hz, 2H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,38-2,19 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,09 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8,8$ (c 0,08, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 78

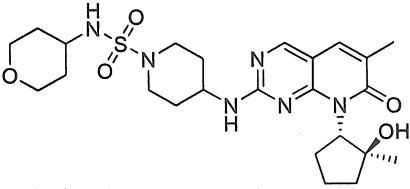
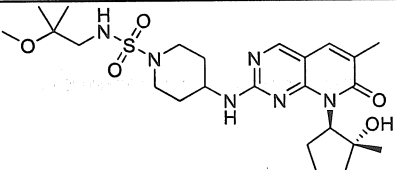
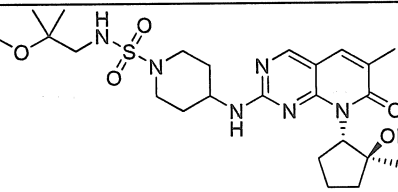
80 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(1,3,4-thiadiazol-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	514 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 9,73 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,07-5,93 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 1H), 3,95 (br d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 3,16 (t, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -13,3 (<i>c</i> 0,12, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 81
81 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(1,3,4-thiadiazol-2-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	514 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 9,73 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,02 (br s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,95 (br d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 3,16 (br t, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 2,57 (br s, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,18-1,91 (m, 4H), 1,83-1,57 (m, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +10 (<i>c</i> 0,11, MeOH) 95% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 80
82 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-({1-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	470 [M-H ₂ O+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,66 (d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 2,66-2,49 (m, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,23 (br s, 1H), 2,19-2,02 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,74 (br s, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -6,6 (<i>c</i> 0,21, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 83
83 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-({1-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	470 [M-H ₂ O+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,66 (br d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 2,66-2,52 (m, 3H), 2,40-2,27 (m, 1H),

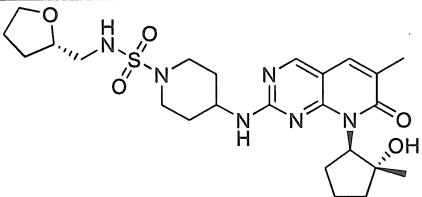
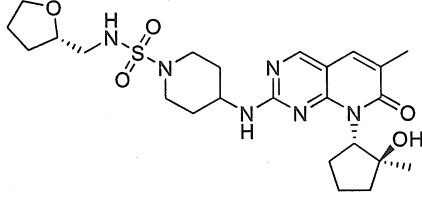
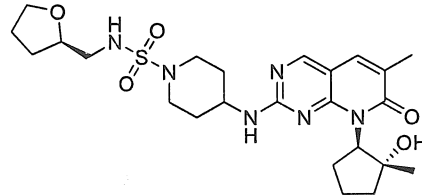
	methylcyclopentyl]-2-({1-[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		2,16-1,80 (m, 5H), 1,74 (br s, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +4,7 (<i>c</i> 0,19, MeOH) 93% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 82
84 (A)	 (-)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-({1-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	470 [M-H ₂ O+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,53 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,85-3,71 (m, 5H), 2,80 (t, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,26-1,88 (m, 5H), 1,81-1,53 (m, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -10,8 (<i>c</i> 0,15, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 85
85 (A)	 (+)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-({1-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	470 [M-H ₂ O+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,53 (br s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,85-3,70 (m, 5H), 2,79 (t, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,24-1,91 (m, 5H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +6,0 (<i>c</i> 0,17, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 84
86 (A)	 (-)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-({1-[(2,2,2-trifluoethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on	512 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,56 (br s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 3H), 3,84 (t, <i>J</i> =11,2 Hz, 2H), 3,13 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,41-2,18 (m, 2H), 2,14 (d, <i>J</i> =13,6 Hz, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,80 (d, <i>J</i> =13,1 Hz, 1H), 1,68 (br s, 2H), 1,12 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -60,1 đến -60,3 (m, 3F) [α] _D ²⁰ -18,3 (<i>c</i> 0,12, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết.

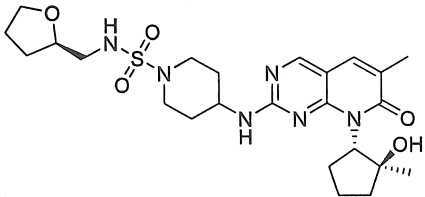
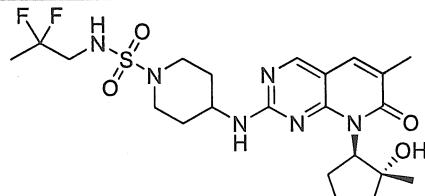
			chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 87
87 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-({1-[(2,2,2-trifluoromethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	512 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,56 (br s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,06 (br s, 1H), 4,17 (q, <i>J</i> =9,7 Hz, 3H), 3,84 (br t, <i>J</i> =11,2 Hz, 2H), 3,13 (br t, <i>J</i> =11,2 Hz, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,41-2,19 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 4H), 1,80 (br d, <i>J</i> =14,3 Hz, 1H), 1,68 (br s, 2H), 1,12 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -60,1 đến -60,3 (m, 3F) [α] _D ²⁰ +19,1 (c 0,11, MeOH) 97% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 86
88 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-({1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	476	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,57 (br s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,08 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,16 (d, <i>J</i> =10,3 Hz, 1H), 2,13-1,93 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,84-1,55 (m, 3H), 1,12 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -75,6 (br s, 3F) [α] _D ²⁰ -20,5 (c 0,18, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 89
89 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-({1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	476	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,57 (br s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,07 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,04-3,88 (m, 2H), 3,39 (br s, 2H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 2,01 (br d, <i>J</i> =15,6 Hz, 2H), 1,79 (br d, <i>J</i> =13,1 Hz, 1H), 1,73-1,50 (m, 2H), 1,12 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -75,6 (br s, 3F) [α] _D ²⁰ +19,2 (c 0,12, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết.

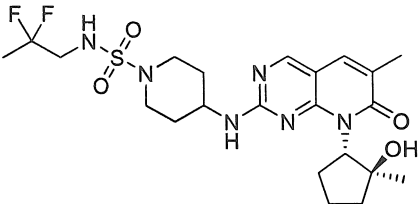
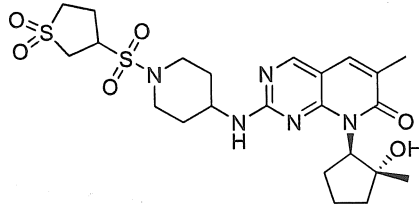
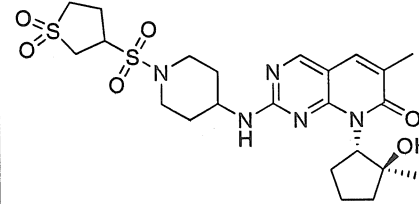
			chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 88
90 (A)	 (-)-2-((1-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	484 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 5,49-5,25 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,65-2,36 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 3H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 4H), 0,78-0,69 (m, 2H), 0,43-0,34 (m, 2H); $[\alpha]_D^{20}$ -13,1 (<i>c</i> 0,15, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 91
91 (A)	 (+)-2-((1-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	484 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,52-5,29 (m, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,93-2,77 (m, 3H), 2,62-2,33 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 3H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,67 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 2H), 1,19-1,09 (m, 4H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,41-0,36 (m, 2H); $[\alpha]_D^{20}$ +8,4 (<i>c</i> 0,21, MeOH) 93% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 90
92 (A)	 (-)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,75 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,81 (t, <i>J</i> =10,6 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10-1,79 (m, 4H), 1,75-1,53 (m, 3H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_D^{22}$ -29,8 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 93

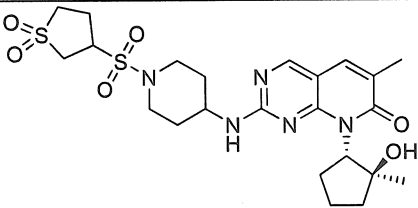
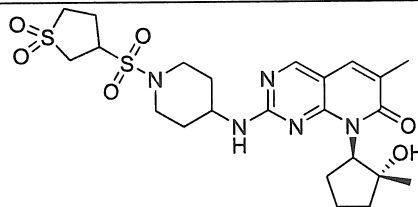
93 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,75 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,81 (t, <i>J</i> =10,6 Hz, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09-1,80 (m, 4H), 1,77-1,58 (m, 3H), 1,16 (s, 3H); [α] _D ²² +31,5 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 92
94 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	451	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,49 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (br s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 5,87 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 3,56 (t, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 2,86 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,55 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 4H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,75-1,52 (m, 3H), 0,99 (s, 3H); [α] _D ²² -40,5 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 95
95 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	451	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,49 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,32 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,94-5,79 (m, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,56 (br s, 2H), 2,86 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,55 (br s, 4H), 2,24 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 2,03 (br s, 3H), 2,00-1,81 (m, 4H), 1,77-1,48 (m, 3H), 0,99 (br s, 3H); [α] _D ²² +24,9 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 90% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 94
96 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	543 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,78-5,64 (m, 1H), 5,58-5,33 (br s, 1H), 4,45-4,25 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,73 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 2H), 3,51-3,39 (m, 3H), 3,12-2,92 (m, 2H), 2,85 (br s, 1H), 2,28-2,11

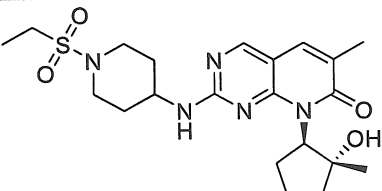
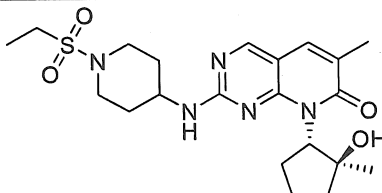
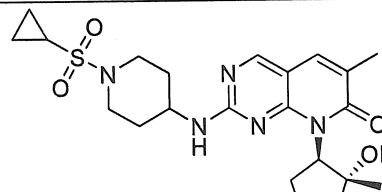
	2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)- <i>N</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)piperidin-1-sulfonamit		(m, 6H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 3H), 1,40-1,24 (m, 2H), 1,15 (s, 3H); [α] _D ²² -5,0 (c 0,1, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 97
97 (A)	 (+)-4-({8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)- <i>N</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)piperidin-1-sulfonamit	543 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 3H), 3,73 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 3,53-3,34 (m, 3H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,85 (br s, 1H), 2,30-2,11 (m, 6H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 4H), 1,46-1,23 (m, 1H), 1,14 (s, 3H); [α] _D ²² +5,7 (c 0,1, CHCl ₃) 96% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 96
98 (A)	 (-)-4-({8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)- <i>N</i> -(2-methoxy-2-methylpropyl)piperidin-1-sulfonamit	545 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,78-5,69 (m, 1H), 5,51-5,18 (m, 1H), 4,62 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> =11,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,68-2,38 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 5H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,15 (s, 3H); [α] _D ²² -10,9 (c 0,33, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 99
99 (A)	 (+)-4-({8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)- <i>N</i> -(2-	545 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,51-5,18 (m, 1H), 4,63 (t, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 4H), 2,86 (br s, 1H), 2,70-2,37 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,15 (s, 5H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,64 (br s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,15 (s, 3H);

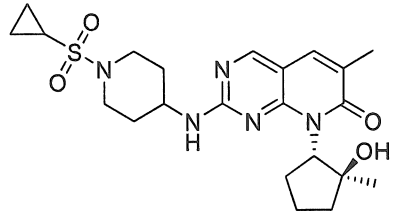
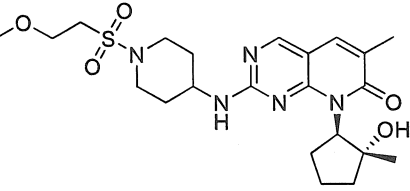
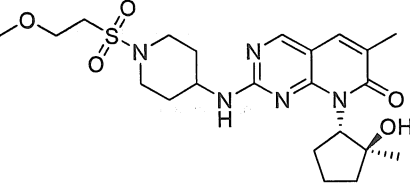
	metoxy-2-methylpropyl)piperidin-1-sulfonamit		$[\alpha]_D^{22} +7,6$ (c 0,25, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 98
100 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamit	543 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 3H), 3,25 (ddd, <i>J</i> =3,4, 7,3, 12,9 Hz, 1H), 3,09-2,96 (m, 3H), 2,85 (br s, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 5H), 2,06-1,83 (m, 7H), 1,71-1,62 (m, 4H), 1,15 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20} -7,0$ (c 0,1, MeOH) 94% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>S</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>S</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
101 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamit	543 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 5,36 (br s, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,82-3,66 (m, 3H), 3,25 (ddd, <i>J</i> =3,4, 7,2, 12,7 Hz, 1H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,85 (br s, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 5H), 2,07-1,81 (m, 7H), 1,70-1,61 (m, 4H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20} +11$ (c 0,1, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>S</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>S</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
102 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamit	543 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,86 (td, <i>J</i> =6,6, 8,5 Hz, 1H), 3,80-3,64 (m, 3H), 3,24 (ddd, <i>J</i> =3,4, 7,0, 12,9 Hz, 1H), 3,08-2,94 (m, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H),

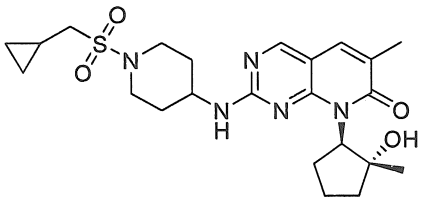
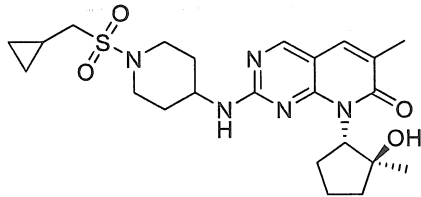
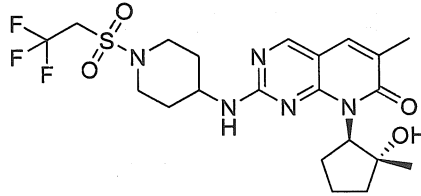
	oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamit		2,30-2,19 (m, 1H), 2,14 (d, $J=1,0$ Hz, 5H), 2,04-1,80 (m, 7H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,14 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20}$ -23 (c 0,2, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>S</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>R</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
103 (A)	 (+)-4-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]piperidin-1-sulfonamit	543 [M+Na] ⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,32 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 5,72 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 2H), 3,86 (td, $J=6,6, 8,3$ Hz, 1H), 3,80-3,65 (m, 3H), 3,24 (ddd, $J=3,5, 7,2, 12,9$ Hz, 1H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,84 (br s, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,14 (d, $J=1,0$ Hz, 5H), 2,06-1,83 (m, 7H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,14 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20}$ +15,3 (c 0,2, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ. Hóa học lập thể tuyệt đối đã biết (<i>S</i>) ở tâm THF; hóa học lập thể tương đối (không phải tuyệt đối) đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Được tạo từ (<i>R</i>)-tetrahydro-furfurylamin và hợp chất trung gian triệt quang 1.
104 (A)	 (-)-<i>N</i>-(2,2-diflopropyl)-4-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit	537 [M+Na] ⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,33 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 5,72 (br s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,74 (d, $J=11,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J=6,9, 13,4$ Hz, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,85 (br s, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 5H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,69 (t, $J=18,6$ Hz, 6H), 1,15 (s, 3H) ¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -94,5 (br s, 2F) $[\alpha]_D^{20}$ -11 (c 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 105

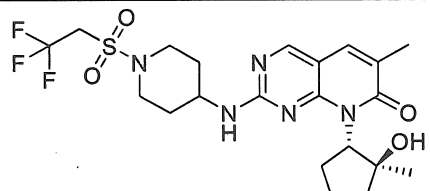
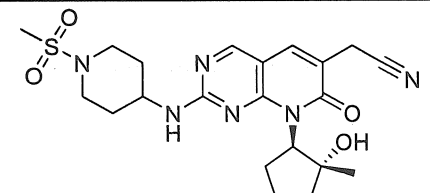
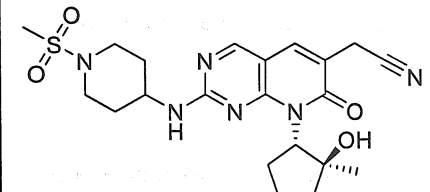
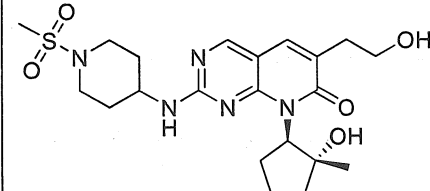
105 (A)	 (+)-<i>N</i>-(2,2-diflopropyl)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamid	537 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,37 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,72 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 3,42 (dt, <i>J</i> =6,8, 13,3 Hz, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,85 (br s, 1H), 2,27-2,13 (m, 6H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 6H), 1,15 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -94,49 (br s, 2F) [α] _D ²⁰ +8,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 104
106 (A)	 (-)-2-[(1-{[(3ξ)-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl]sulfonyl}piperidin-4-yl)amino]-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on – Chất đồng phân A	562 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,74 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,93-3,80 (m, 3H), 3,43-3,29 (m, 3H), 3,20-3,05 (m, 3H), 2,80 (br s, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3H), 2,06-1,80 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,15 (s, 3H); [α] _D ²² -55,8 (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết; hóa học lập thể tương đối đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Đỉnh 1 trong 4 đỉnh, RT=4,939 phút Cột Chiralcel OD-3 100×4,6mm 3μm; 40 °C; pha động 5-40% EtOH (0,05% thể tích/thể tích DEA) trong CO ₂ ; 2,8mL/phút
107 (A)	 (+)-2-[(1-{[(3ξ)-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl]sulfonyl}piperidin-4-yl)amino]-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	540	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,94-3,78 (m, 3H), 3,45-3,29 (m, 3H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,81 (br s, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 3H), 2,14 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 3H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,70-1,64 (m, 3H), 1,21-1,09 (m, 3H); [α] _D ²² +5,9 (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối

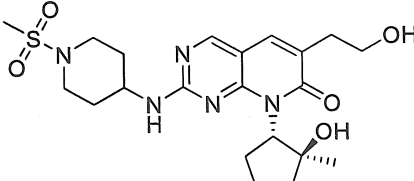
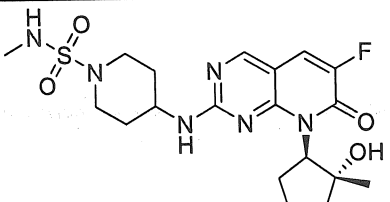
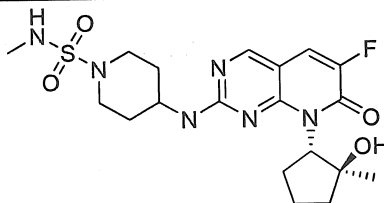
	methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on – Chất đồng phân B		chưa biết; hóa học lập thể tương đối đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Đỉnh 2 trong 4 đỉnh, RT=5,299 phút Cột Chiralcel OD-3 100×4,6mm 3μm; 40 °C; pha động 5-40% EtOH (0,05% thể tích/thể tích DEA) trong CO₂; 2,8mL/phút
108 (A)	 (+)-2-[(1-[(3ξ)-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl]sulfonyl]piperidin-4-yl)amino]-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on – Chất đồng phân C	540	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i>=1,0 Hz, 1H), 5,74 (t, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,94-3,77 (m, 3H), 3,44-3,28 (m, 3H), 3,21-3,05 (m, 3H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,15 (d, <i>J</i>=0,8 Hz, 3H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,21-1,10 (m, 3H); [α]_D²² +46,8 (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết; hóa học lập thể tương đối đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Đỉnh 3 trong 4 đỉnh, RT=5,389 phút Cột Chiralcel OD-3 100×4,6mm 3μm; 40 °C; pha động 5-40% EtOH (0,05% thể tích/thể tích DEA) trong CO₂; 2,8mL/phút
109 (A)	 (-)-2-[(1-[(3ξ)-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl]sulfonyl]piperidin-4-yl)amino]-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on – Chất đồng phân D	562 [M+Na] ⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,74 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,92-3,80 (m, 3H), 3,44-3,29 (m, 3H), 3,20-3,07 (m, 3H), 2,81 (br s, 1H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,62 (br s, 3H), 1,15 (s, 3H); [α]_D²² -3,8 (<i>c</i> 0,2, MeOH) 96% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết; hóa học lập thể tương đối đã biết ở các tâm không đối xứng xyclopentyl. Đỉnh 1 trong 4 đỉnh, RT=4,939 phút Cột Chiralcel OD-3 100×4,6mm 3μm; 40 °C; pha động 5-40% EtOH (0,05% thể tích/thể tích DEA) trong CO₂; 2,8mL/phút

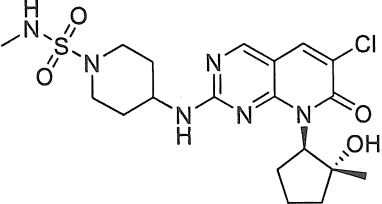
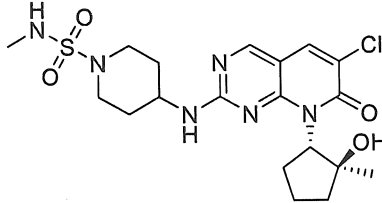
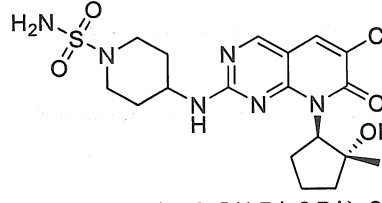
110 (A)	 (-)-2-{[1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	472 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,42-5,19 (m, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,84 (br s, 1H), 2,63-2,35 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -9,2$ (<i>c</i> 0,14, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 111
111 (A)	 (+)-2-{[1-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	472 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,40-5,19 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,69-2,34 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 3H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +11,7$ (<i>c</i> 0,18, MeOH) 94% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 110
112 (A)	 (-)-2-{[1-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	484 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,44-5,20 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,84 (br s, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,33-2,17 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,04-0,99 (m, 2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15,3$ (<i>c</i> 0,13, MeOH) 95% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 113

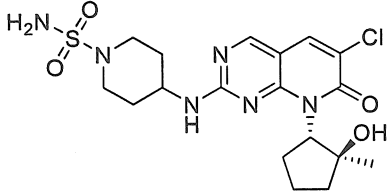
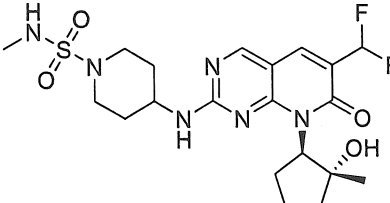
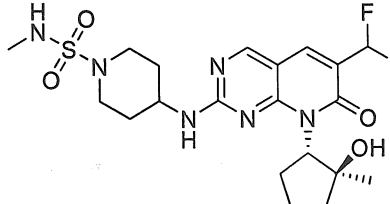
113 (A)	 (+)-2-([1-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	484 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 5,40-5,17 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,84 (br s, 1H), 2,66-2,39 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,03 (br s, 4H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,02 (dd, <i>J</i> =2,3, 7,8 Hz, 2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7,3$ (c 0,11, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 112
114 (A)	 (-)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-([1-(2-methoxyethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	502 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,83-3,71 (m, 4H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> =5,9 Hz, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,85 (br s, 1H), 2,50 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,15 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,65 (d, <i>J</i> =11,0 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,7$ (c 0,20, CHCl ₃) 97% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 115
115 (A)	 (+)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-([1-(2-methoxyethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	502 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,77 (t, <i>J</i> =5,9 Hz, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> =5,9 Hz, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1,6$ (c 0,12, CHCl ₃) 98% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 114

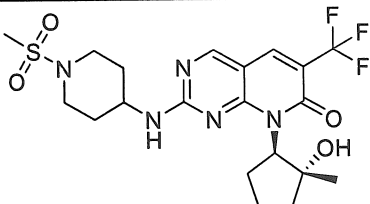
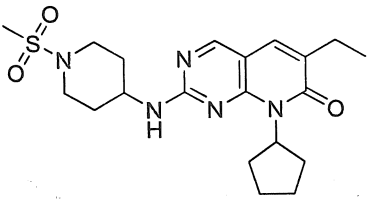
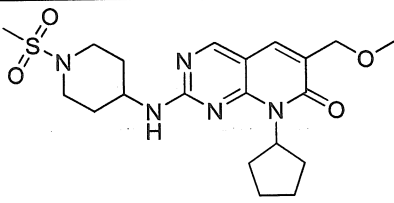
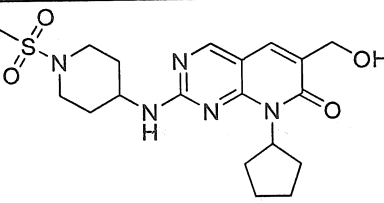
116 (A)	 (-)-2-((1- [(cyclopropylmethyl)sulfonyl]pipe- ridin-4-yl)amino)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)- 2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]- 6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	498 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,26 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,90 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 2,62-2,38 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,15 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 4H), 0,77-0,65 (m, 2H), 0,43-0,31 (m, 2H); [α] _D ²⁰ -3,9 (<i>c</i> 0,19, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 117
117 (A)	 (+)-2-((1- [(cyclopropylmethyl)sulfonyl]pipe- ridin-4-yl)amino)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)- 2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]- 6-methylpyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	498 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,86 (t, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,50 (br s, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,14 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3H), 2,07-1,81 (m, 4H), 1,65 (dd, <i>J</i> =3,9, 11,2 Hz, 2H), 1,18-1,08 (m, 4H), 0,77-0,69 (m, 2H), 0,38 (q, <i>J</i> =5,0 Hz, 2H); [α] _D ²⁰ +2,8 (<i>c</i> 0,14, CHCl ₃) 94% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 116
118 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2- methylcyclopentyl]-6-methyl-2-((1- [(2,2,2- trifluoethyl)sulfonyl]piperidin-4- yl)amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	526 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,74 (q, <i>J</i> =9,3 Hz, 2H), 3,10 (d, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,16 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -17,6 (<i>c</i> 0,07, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 119

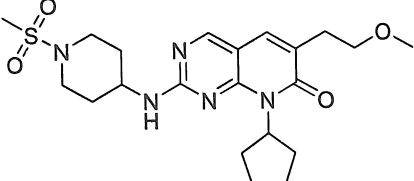
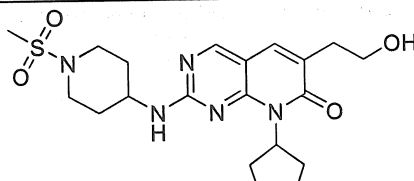
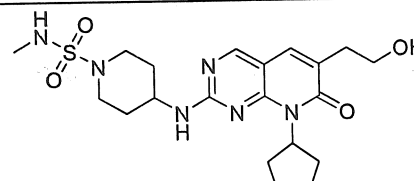
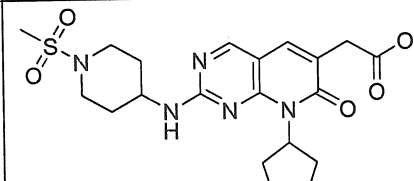
119 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methyl-2-({1-[(2,2,2-trifluoroethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	526 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 5,77-5,72 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,74 (q, <i>J</i> =9,4 Hz, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 3H), 2,15 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 3H), 2,07-1,82 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,16 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +14,0 (<i>c</i> 0,09, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 118
120 (F)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{{1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetonitril	483 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,51 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,84 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (br s, 1H), 2,41-2,14 (m, 4H), 2,09-1,80 (m, 4H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,15 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -10 (<i>c</i> 0,12, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 121
121 (F)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{{1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetonitril	483 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,51 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 5,58-5,37 (m, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,84 (d, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 3,66 (br s, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (br s, 1H), 2,40-2,12 (m, 4H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,14 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +8,5 (<i>c</i> 0,13, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 120
122 (A)	 (-)-6-(2-hydroxyetyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{{1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	488 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,75 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 5,51-5,26 (m, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> =14,8 Hz, 4H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,82 (s, 7H), 2,31-2,16 (m, 3H), 2,08-1,78 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,15 (s, 3H);

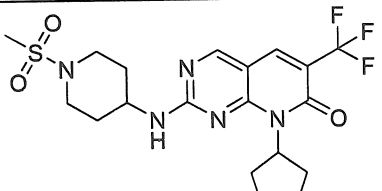
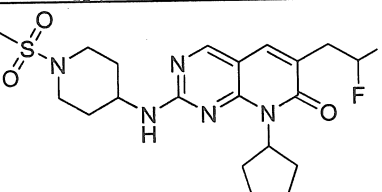
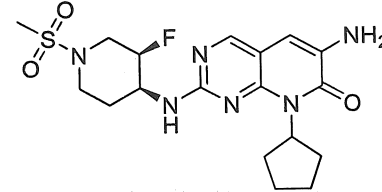
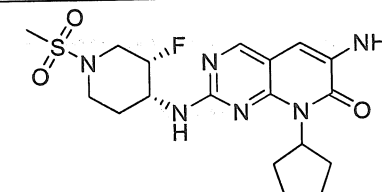
	yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		$[\alpha]_D^{20} -6,3$ (<i>c</i> 0,14, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 123
123 (A)	 (+)-6-(2-hydroxyethyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	488 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,79 (t, <i>J</i> =12,0 Hz, 1H), 5,52-5,24 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 4H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,85-2,66 (m, 7H), 2,33-2,17 (m, 3H), 2,09-1,78 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,16 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20} +7,1$ (<i>c</i> 0,13, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 122
124 (B)	 (-)-4-({6-fluoro-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	455	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,58 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,52-4,30 (m, 1H), 4,03-3,82 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,52 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 3H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,87 (br s, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> =11,0 Hz, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> =11,0 Hz, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H), 0,97 (br s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -136,1 (d, <i>J</i> =148,8 Hz, 1F) $[\alpha]_D^{20} -17,6$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) 98% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 125
125 (B)	 (+)-4-({6-fluoro-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	437 [M-H ₂ O+H] ⁺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,58 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1H), 7,03 (br s, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,49-4,31 (m, 1H), 4,05-3,79 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 2H), 2,81 (br s, 2H), 2,52 (br s, 3H), 2,27-2,04 (m, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> =10,3 Hz, 1H), 1,45 (br s, 1H), 0,98 (br s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -135,6 đến -136,6 (m, 1F)

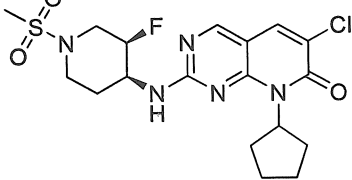
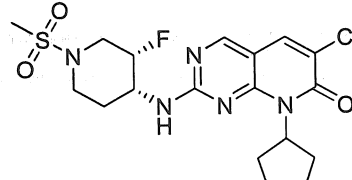
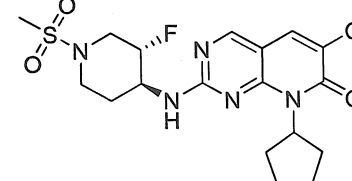
			$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18,2$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) >95% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 124
126 (D)	 (-)-4-((6-clo-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	471	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,91 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,57 (t, <i>J</i> =11,3 Hz, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> =11,9 Hz, 2H), 2,56 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 3H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 3H), 1,01 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -13,5$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 127
127 (D)	 (+)-4-((6-clo-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamit	471	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 5,91 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,57 (t, <i>J</i> =11,2 Hz, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 2,56 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 3H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,11-1,84 (m, 5H), 1,78-1,52 (m, 3H), 1,01 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +14,4$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 126
128 (D)	 (-)-4-((6-clo-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,38 (br s, 2H), 5,82 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,45 (t, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 2,66 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 1,98 (d, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H), 1,91 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 2H), 1,81 (br s, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 2H), 0,92 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -20,2$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃ với ~10% MeOH) 97% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết.

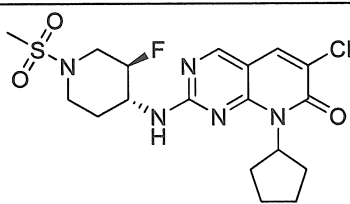
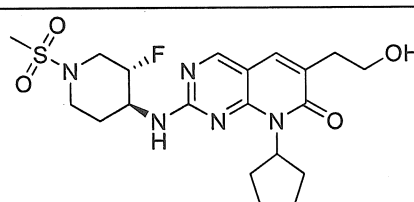
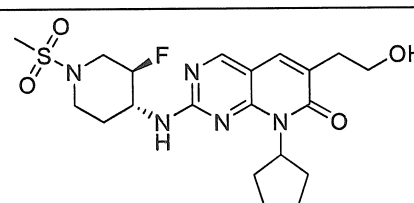
			chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 129
129 (D)	 (+)-4-({6-chloro-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamid	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,50 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 6,38 (br s, 2H), 5,82 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,45 (t, <i>J</i> =10,7 Hz, 2H), 2,66 (t, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 2,05-2,19 (m, 1H), 1,85-2,04 (m, 3H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 0,93 (s, 3H) $[\alpha]_D^{22} +18,6$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃ với ~10% MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 128
130 (E)	 (-)-4-({6-(difluoromethyl)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	487	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,72 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 6,83 (t, <i>J</i> =55,0 Hz, 2H), 6,71 (br s, 1H), 5,87 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 3,58 (t, <i>J</i> =12,2 Hz, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 2,56 (br s, 3H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,12-1,80 (m, 5H), 1,77-1,51 (m, 3H), 1,03 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 30 °C) δ = -117,1 đến -117,2 (m, 2F) $[\alpha]_D^{22} -21,5$ (<i>c</i> 0,2, CHCl ₃ với ~10% MeOH) 90% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 131
131 (E)	 (+)-4-({6-(difluoromethyl)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	487	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,72 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 6,83 (t, <i>J</i> =54,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,86 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,58 (br s, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> =11,8 Hz, 2H), 2,56 (br s, 3H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 3H), 1,89 (br s, 2H), 1,77-1,52 (m, 3H), 1,03 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 30 °C) δ = -117,1 đến -117,2 (m, 2F) $[\alpha]_D^{22} +20,1$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃ với ~10% MeOH)

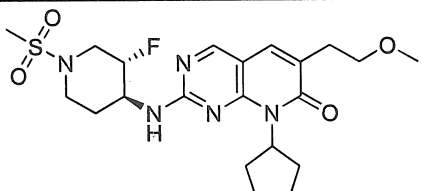
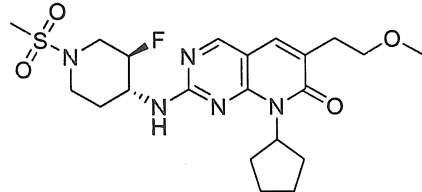
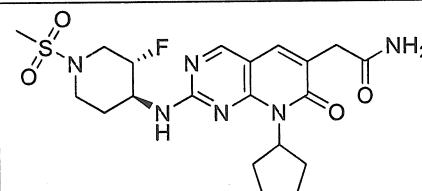
			98% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 130
132 (E)	 8-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(trifluoromethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	490	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 5,62-5,92 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,54 (t, <i>J</i> =11,5 Hz, 2H), 2,80-2,89 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,42-1,58 (m, 1H), 0,94 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (377MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -63,28 đến -63,42 (m, 3F) $[\alpha]_D^{22} -19,6$ (c 0,1, CHCl ₃) >99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
133-140	ở những đoạn trình bày về các phương pháp		
141 (A)	 8-cyclopentyl-6-ethyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	420	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,52 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,11 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,08-3,86 (m, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,47 (q, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,15 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H)
142 (A)	 8-cyclopentyl-6-(methoxymethyl)-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	458 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,43 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,90-5,85 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,95-4,10 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,94-2,75 (m, 5H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 4H)
143 (A)	 8-cyclopentyl-6-(hydroxymethyl)-	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,59 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (br s, 1H), 5,85 (quin, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,36 (br s, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,07-

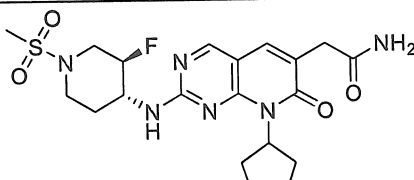
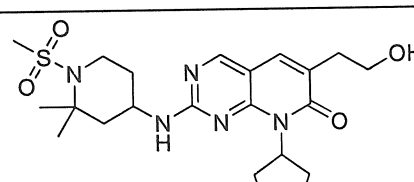
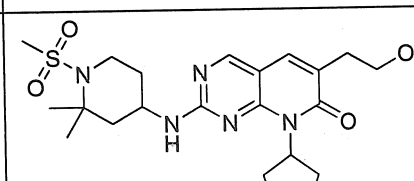
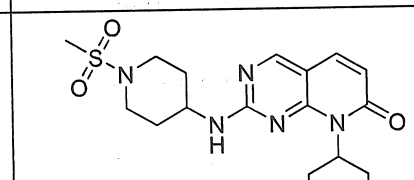
	2-{{1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		1,95 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H)
144 (A)	 8-xyclopentyl-6-(2-metoxetyl)-2-{{1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	450	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,88 (quin, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,03 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,80 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 3,65 (t, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 5H), 2,35 (br s, 2H), 2,20 (br dd, <i>J</i> =3,1, 13,4 Hz, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H)
145 (A)	 8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-2-{{1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,52 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 5,86 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,72-3,50 (m, 5H), 2,98-2,85 (m, 5H), 2,63 (t, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 2,41-2,24 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 4H)
146 (A)	 4-{{8-xyclopentyl-6-(2-hydroxyetyl)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino}-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	451	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,89 (quin, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H), 3,74 (br d, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,83 (t, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H), 2,77 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 3H), 2,35 (br s, 2H), 2,16 (br dd, <i>J</i> =3,4, 13,2 Hz, 2H), 2,04 (br s, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, <i>J</i> =10,5 Hz, 4H)
147 (F)	 Axit (8-xyclopentyl-2-{{1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetic	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ = 8,54 (br s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,77 (br s, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 5H), 2,24 (br s, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 4H), 1,80-1,50 (m, 6H)

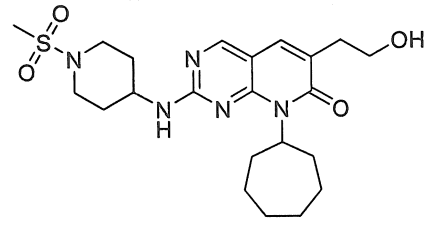
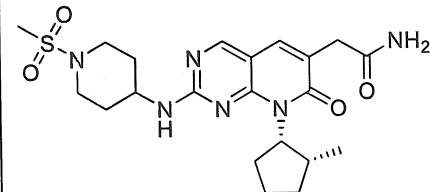
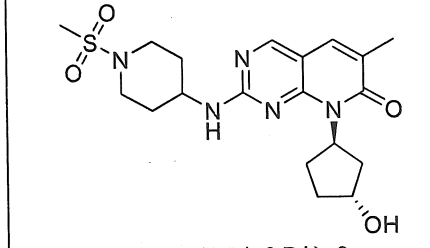
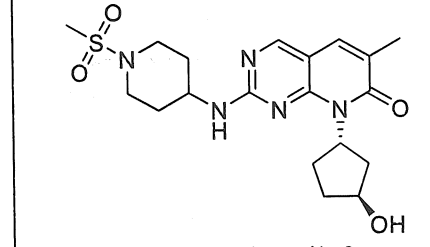
148 (E)	 8-(cyclopentyl)-2-({[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(trifluoromethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	460	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,75 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (br s, 1H), 5,83 (quin, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, <i>J</i> =6,48, 13,45 Hz, 1H), 3,64 (td, <i>J</i> =3,42, 12,47 Hz, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,31 (br s, 2H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 4H) ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -69,27 đến -61,50 (m, 3F)
149 (C)	 8-(cyclopentyl)-6-(2,2-difluoroethyl)-2-({[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	456	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (br s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,12 (tt, <i>J</i> =4,6, 57,0 Hz, 1H), 5,84 (quin, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,10 (dt, <i>J</i> =4,5, 16,4 Hz, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,31 (br s, 2H), 2,24-2,13 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 5H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -115,4 (td, <i>J</i> =16,0, 57,2 Hz, 1F)
150 (H)	 6-amino-8-(cyclopentyl)-2-({[(3<i>R</i>[*],4<i>S</i>[*])-3-fluoro-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on - Chất đồng phân B	425	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,40 (br s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,16 (br s, 2H), 4,92 (d, <i>J</i> =49,1 Hz, 1H), 4,14-3,98 (m, 1H), 3,85 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1H), 3,13 (dd, <i>J</i> =13,6, 37,6 Hz, 2H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,19 (br s, 2H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,61 (br s, 2H) Đỉnh 2 trong số 2 đỉnh, RT=2,306 phút Cột Chiralcel OJ-3 4,6x100 mm 3μm; 30% MeOH/DEA @ 120 bar (12 MPa), 4 mL/phút 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 151
151 (H)	 6-amino-8-(cyclopentyl)-2-({[(3<i>R</i>[*],4<i>S</i>[*])-3-fluoro-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on - Chất đồng phân A	425	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,40 (s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,92 (d, <i>J</i> =48,9 Hz, 1H), 4,17-3,99 (m, 1H), 3,85 (t, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H), 3,13 (dd, <i>J</i> =13,6, 37,4 Hz, 2H), 2,97 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,19 (br s, 2H), 2,01-1,87 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,61 (br s, 2H) Đỉnh 1 trong số 2 đỉnh, RT=1,212 phút Cột Chiralcel OJ-3 4,6x100 mm 3μm;

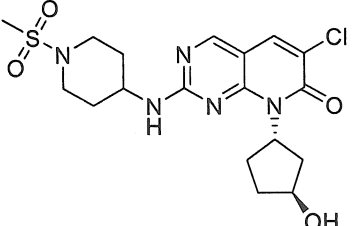
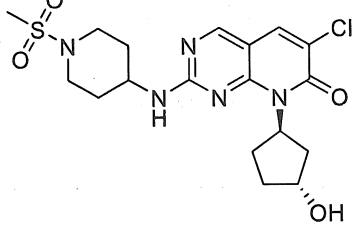
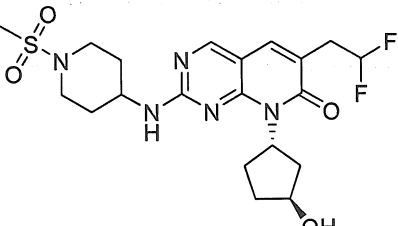
	yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on - Chất đồng phân A		30% MeOH/DEA @ 120 bar (12 MPa), 4 mL/phút 99%ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 150
152 (D)	 (-)-6-clo-8-xyclopentyl-2- {[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-flo-1- (metylsulfonyl)piperidin-4- yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	444	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,58 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 8,05-7,77 (m, 2H), 5,96-5,64 (m, 1H), 5,08-4,72 (m, 1H), 4,26-3,97 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,95 (br s, 1H), 2,87 (d, <i>J</i> =15,2 Hz, 3H), 2,10 (br s, 2H), 1,91 (d, <i>J</i> =15,0 Hz, 3H), 1,74 (br s, 3H), 1,65-1,47 (m, 2H) [α] _D ²² -70,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 153
153 (D)	 (+)-6-clo-8-xyclopentyl-2- {[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-flo-1- (metylsulfonyl)piperidin-4- yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	444	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,63 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1H), 8,26-7,81 (m, 2H), 6,09-5,72 (m, 1H), 5,08-4,73 (m, 1H), 4,38-4,00 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 1H), 2,99 (d, <i>J</i> =9,7 Hz, 1H), 2,91 (d, <i>J</i> =17,6 Hz, 3H), 2,15 (br s, 2H), 2,04-1,89 (m, 4H), 1,79 (br s, 3H), 1,67-1,53 (m, 2H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -200,6 (d, <i>J</i> =251,8 Hz, 1F) [α] _D ²² +70,5 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 152
154 (D)	 (-)-6-clo-8-xyclopentyl-2- {[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-flo-1- (metylsulfonyl)piperidin-4- yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	444	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,58 (d, <i>J</i> =16,2 Hz, 1H), 8,21-7,81 (m, 2H), 5,96-5,69 (m, 1H), 4,88-4,48 (m, 1H), 4,37-4,00 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,18-2,93 (m, 2H), 2,90 (br s, 3H), 2,21 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 2,12-1,88 (m, 4H), 1,72 (br s, 2H), 1,66-1,42 (m, 3H) [α] _D ²² -5,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết.

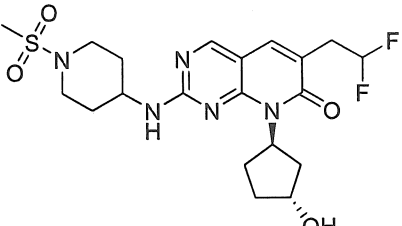
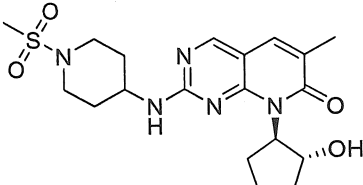
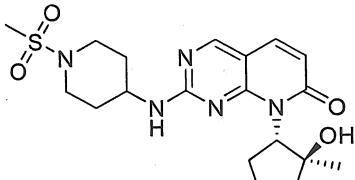
			chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 155
155 (D)	 (+)-6-clo-8-xyclopentyl-2- {[(3S*,4S*)-3-flo-1- (metylsulfonyl)piperidin-4- yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin- 7(8<i>H</i>)-on	444	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,58 (d, <i>J</i> =15,5 Hz, 1H), 8,27-7,69 (m, 2H), 6,10-5,25 (m, 1H), 4,80-4,47 (m, 1H), 4,31-4,01 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,16-2,92 (m, 2H), 2,90 (br s, 3H), 2,21 (br s, 1H), 2,12-1,84 (m, 4H), 1,73 (br s, 2H), 1,66-1,42 (m, 3H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -186,8 (d, <i>J</i> =144,2 Hz, 1F) [α] _D ²² +4,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) ~98,8% ee, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 154
156 (G)	 (-)-8-xyclopentyl-2-{[(3S*,4S*)- 3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin- 4-yl]amino}-6-(2- hydroxyetyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	455	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,54 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 5,94-5,75 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> =49,0 Hz, 1H), 4,25 (br s, 2H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,63 (q, <i>J</i> =5,7 Hz, 2H), 3,55 (d, <i>J</i> =11,2 Hz, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,14-1,93 (m, 3H), 1,85-1,59 (m, 5H) [α] _D ²² -4,9 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 96% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 157
157 (G)	 (+)-8-xyclopentyl-2-{[(3S*,4S*)- 3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin- 4-yl]amino}-6-(2- hydroxyetyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	455	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,54 (s, 1H), 7,53 (br s, 2H), 5,85 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> =49,0 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,86-3,48 (m, 4H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,63 (br s, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,16-1,94 (m, 3H), 1,86-1,57 (m, 5H) [α] _D ²² +17,6 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 156

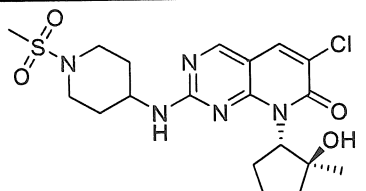
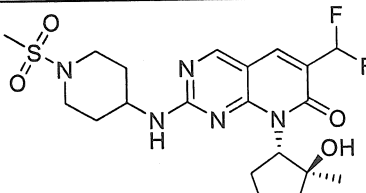
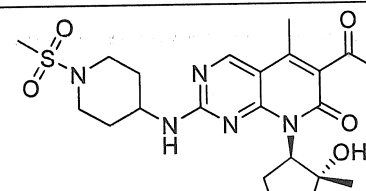
158 (G)	 (-)-8-xyclopentyl-2-([(3S*,4S*)-3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(2-metoxetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	468	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,74-4,60 (m, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,36-2,35 (m, 3H), 2,05 (br s, 2H), 1,85-1,69 (m, 5H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -186,8 (d, <i>J</i>=130,5 Hz, 1F) [α]_D²² -12,9 (<i>c</i> 0,10, CHCl₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 159
159 (G)	 (+)-8-xyclopentyl-2-([(3S*,4S*)-3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(2-metoxetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	468	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,41 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,88 (quin, <i>J</i>=9,0 Hz, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,85-4,55 (m, 1H), 4,31 (br d, <i>J</i>=4,5 Hz, 1H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,66 (t, <i>J</i>=6,1 Hz, 3H), 3,40-3,34 (m, 3H), 3,20 (br d, <i>J</i>=12,0 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,83 (t, <i>J</i>=5,9 Hz, 2H), 2,43-2,26 (m, 3H), 2,06 (br s, 2H), 1,92-1,65 (m, 5H) ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 80 °C) δ = -186,4 (s, 1F) [α]_D²² +2,86 (<i>c</i> 0,105, CHCl₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 158
160 (F)	 (-)-2-(8-xyclopentyl-2-([(3S*,4S*)-3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)axetamit	467	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8,61 (s, 1H), 8,03-7,72 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,01-5,71 (m, 1H), 4,83-4,57 (m, 1H), 4,40-4,10 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,13 (br s, 1H), 3,04 (br t, <i>J</i>=11,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,27-1,90 (m, 5H), 1,80-1,56 (m, 5H) ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 80 °C) δ = -186,4 (s, 1F) [α]_D²² -12,5 (<i>c</i> 0,1, DMSO) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 161

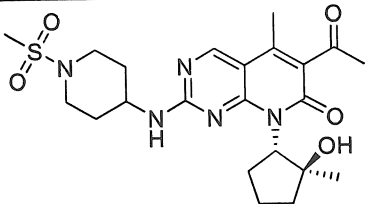
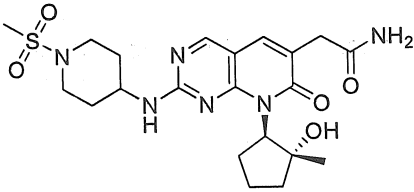
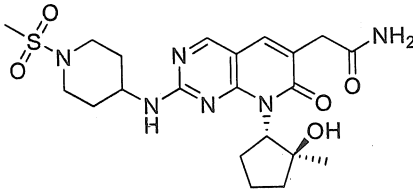
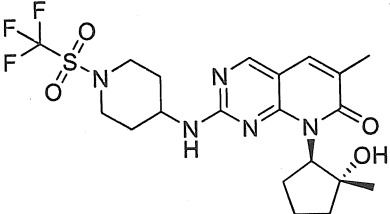
161 (F)	 (+)-2-(8-oxocyclopentyl-2-[[[(3S*,4S*)-3-fluoro-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl]acetamit	467	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,62 (s, 1H), 7,96-7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,27-3,26 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,17-1,98 (m, 5H), 1,75-1,66 (m, 5H). chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 160
162 (G)	 (+)-8-oxocyclopentyl-2-[[2,2-dimethyl-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-6-(2-hydroxyethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	465	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H) 8,53 (br s, 1H) 7,66 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H) 7,53 (br s, 2H) 5,86 (t, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H) 4,61 (br s, 1H) 4,08 (br s, 1H) 3,11 (t, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H) 2,97 (s, 4H) 2,57 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H) 1,96 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 4H) 1,74 (br s, 4H) 1,60 (br s, 2H) 1,50 (s, 6H) $[\alpha]_D^{22} +71,2$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 163
163 (G)	 (-)-8-oxocyclopentyl-2-[[2,2-dimethyl-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-6-(2-hydroxyethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	465	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H) 8,53 (br s, 1H) 7,66 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H) 7,53 (br s, 2H) 5,86 (t, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H) 4,61 (br s, 1H) 4,08 (br s, 1H) 3,11 (t, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H) 2,97 (s, 4H) 2,57 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H) 1,96 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 4H) 1,74 (br s, 4H) 1,60 (br s, 2H) 1,50 (s, 6H) $[\alpha]_D^{22} -70,7$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 162
164 (A)	 8-oxocyclohexyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]-6-(2-hydroxyethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	406	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 5H), 1,42-1,25 (m, 3H).

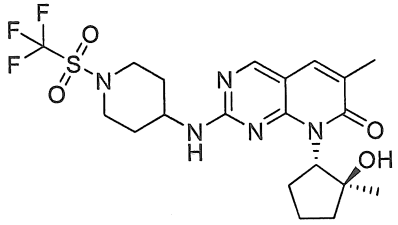
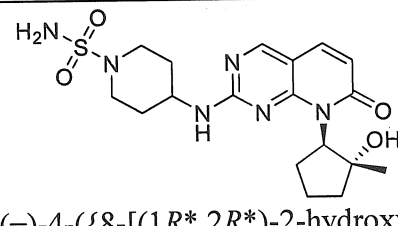
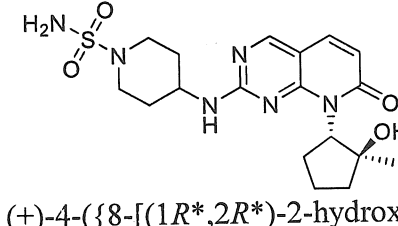
	yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		
165 (A)	 8-(cycloheptyl)-6-(2-hydroxyethyl)-2-({[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	486 [M+ Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,50 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,28 (br t, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 3,95 (br d, <i>J</i> =6,5 Hz, 1H), 3,72-3,56 (m, 4H), 2,96-2,86 (m, 5H), 2,61 (t, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 2,04 (br dd, <i>J</i> =3,1, 13,2 Hz, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 9H), 1,58-1,45 (m, 3H)
166 (F)	 2-(8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-methylcyclopentyl]-2-({[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetamit	463	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,10-5,92 (m, 1H), 5,67-5,07 (m, 2H), 4,03 (br s, 1H), 3,79 (br s, 2H), 3,56-3,40 (m, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,77-2,56 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,20 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 0,76 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H) [α] _D ²² +24,7 (<i>c</i> 0,2, DMSO) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
167 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-hydroxycyclopentyl]-6-methyl-2-({[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,49 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 6,14 (quin, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1H), 3,89-4,03 (m, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> =12,1 Hz, 2H), 2,88-2,96 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,14-2,30 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 3H), 1,58-1,74 (m, 4H) [α] _D ²² -14,8 (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 168
168 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-hydroxycyclopentyl]-6-methyl-2-({[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,49 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,27 (br s, 1H), 6,14 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 2H), 2,92 (br s, 3H), 2,87 (br s, 3H), 2,22 (br s, 2H), 2,04 (br s, 6H), 1,65 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 4H)

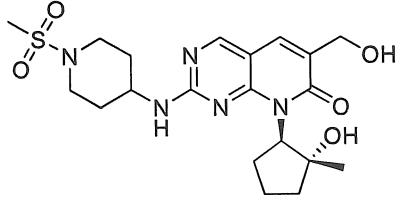
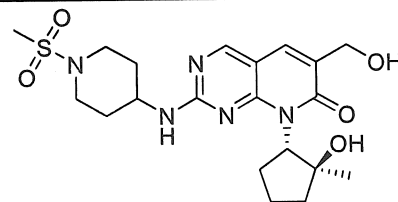
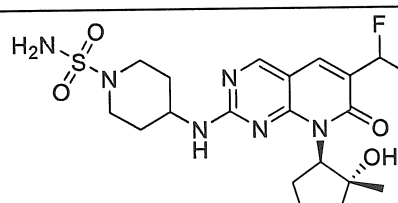
	{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +12,1$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 167
169 (D)	 (+)-6-chloro-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxycyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	442	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,40-6,22 (m, 1H), 5,73-5,27 (m, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,80 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,56 (br s, 1H), 2,46 (dtd, <i>J</i> =4,6, 8,5, 12,7 Hz, 1H), 2,32-2,07 (m, 4H), 1,88 (br t, <i>J</i> =11,2 Hz, 1H), 1,74 (br d, <i>J</i> =12,5 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9,5$ (<i>c</i> 1,9, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 170
170 (D)	 (-)-6-chloro-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxycyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,40-6,21 (m, 1H), 5,66-5,27 (m, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,80 (br d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,56 (br s, 1H), 2,47 (dtd, <i>J</i> =4,5, 8,6, 12,9 Hz, 1H), 2,32-2,07 (m, 4H), 1,88 (br t, <i>J</i> =11,3 Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -9,66$ (<i>c</i> 2,9, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 169
171 (J)	 (+)-6-(2,2-difluoroethyl)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxycyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	472	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,58 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 6,18-6,09 (m, 1H), 6,21 (tt, <i>J</i> =4,3, 57,1 Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,21 (br s, 2H), 1,99 (br s, 3H), 1,77-1,55 (m, 4H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -114,4 (td, <i>J</i> =17,2, 57,2 Hz, 1F) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +13,9$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) ~99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết.

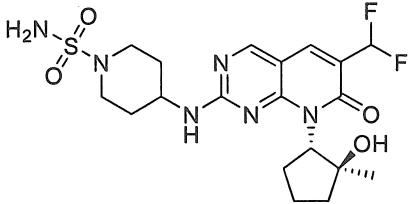
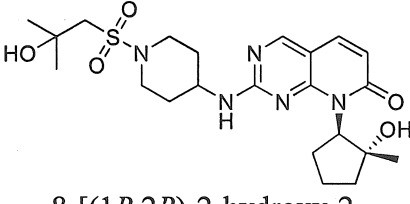
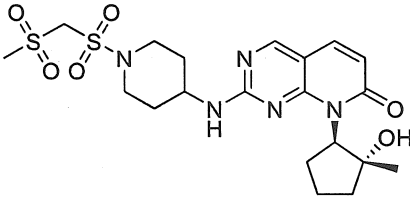
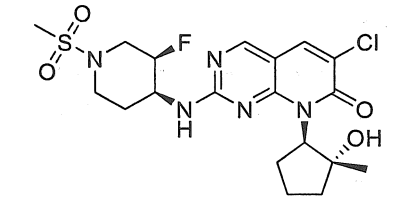
			chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 172
172 (J)	 (-)-6-(2,2-difluoroethyl)-8-[(1R*,3R*)-3-hydroxycyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	472	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,58 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 6,19-6,09 (m, 1H), 6,21 (tt, <i>J</i> =4,6, 57,2 Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,05 (dt, <i>J</i> =4,5, 17,2 Hz, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,77-1,58 (m, 4H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -114,4 (td, <i>J</i> =17,7, 56,1 Hz, 1F) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -5,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 171
173 (A)	 8-[(1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	444 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 5,83-5,70 (m, 1H), 5,26 (br s, 1H), 5,00 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> =10,3 Hz, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> =11,4 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,47-2,28 (m, 2H), 2,20 (dd, <i>J</i> =4,1, 12,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,71 (dd, <i>J</i> =6,5, 12,3 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +16,7 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 98% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết
174 (A)	 8-[(1S,2S)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	444	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 5,52-5,30 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 1H), 3,82 (t, <i>J</i> =10,3 Hz, 2H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,33-2,13 (m, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,18 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +7,28 (<i>c</i> 2,06, CHCl ₃) 99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 2

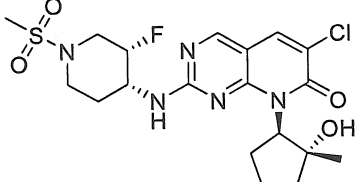
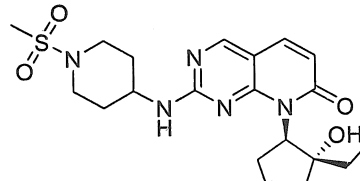
175 (D)	 6-chloro-8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	456	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,67-8,57 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06-7,73 (m, 1H), 5,90 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,05-3,82 (m, 1H), 3,57 (br s, 2H), 2,88 (s, 4H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,17 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 2H), 2,03-1,77 (m, 4H), 1,73-1,40 (m, 3H), 0,87-1,07 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +15,4$ (<i>c</i> 0,1 MeOH) 99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 9
176 (E)	 6-(difluoromethyl)-8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	472	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 6,83 (t, <i>J</i> =56,0 Hz, 1H), 5,87 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,62 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,14-1,82 (m, 5H), 1,79-1,51 (m, 3H), 1,03 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -125,2 đến -113,7 (m, 2F) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +24,7$ (<i>c</i> 0,2, CHCl ₃) >99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 10
177 (I)	 (-)-6-acetyl-8-[(1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-5-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,91-8,71 (m, 1H), 8,12-7,64 (m, 1H), 5,87 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 4,44-4,22 (m, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,66-3,49 (m, 2H), 2,95-2,79 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 2H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,85 (br s, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -36,5$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 178

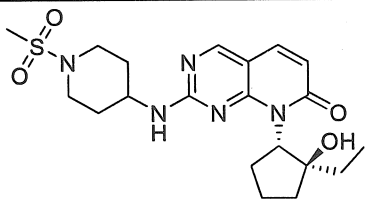
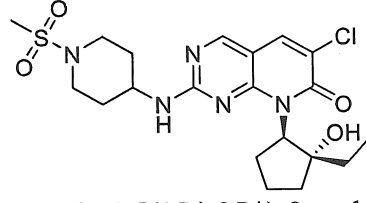
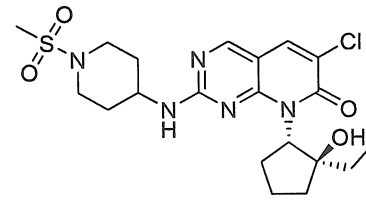
178 (I)	 (+)-6-axetyl-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-5-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,86-8,77 (m, 1H), 8,08-7,74 (m, 1H), 5,94-5,80 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,13-3,82 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 2H), 2,07-1,90 (m, 3H), 1,85 (br s, 2H), 1,65 (br s, 3H), 0,99 (br s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +27,0$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 177
179 (F)	 (-)-2-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetamit	501 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,45 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,79 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 4H), 2,35-2,13 (m, 4H), 2,06-1,82 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,15 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -11,81$ (<i>c</i> 0,11, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 180
180 (F)	 (+)-2-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetamit	501 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,45 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,60 (br s, 1H), 5,82 (br s, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 2H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,00-2,72 (m, 6H), 2,37-2,14 (m, 4H), 2,07-1,83 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,15 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +10,90$ (<i>c</i> 0,11, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 179
181 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-6-methyl-2-((1-(trifluoromethylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	490	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 5,94-5,80 (m, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,92-3,76 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,29-2,11 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,77-1,51 (m, 3H), 0,99 (s, 3H)

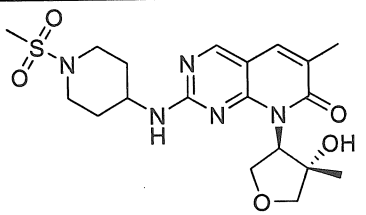
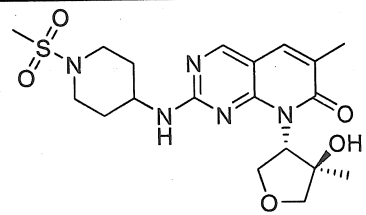
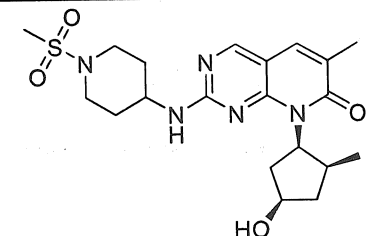
	[(triflometyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = -75,41 (s, 3F) [α] _D ²² -11,6 (c 0,3, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 182
182 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-metyl-2-({1-[(triflometyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	490	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,97 (br s, 1H), 5,87 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,93-3,76 (m, 2H), 3,35 (q, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 2,28-2,11 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,76-1,46 (m, 3H), 0,99 (s, 3H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = -75,41 (s, 3F) [α] _D ²² +5,82 (c 0,33, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết. chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 181
183 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,55 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,48 (br s, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 5,85 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,53 (t, <i>J</i> =10,6 Hz, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,13-1,80 (m, 5H), 1,75-1,56 (m, 3H), 1,02 (s, 3H) [α] _D ²² = -24,1 (c 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 184
184 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,55 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 6,49 (br s, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 5,85 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,53 (t, <i>J</i> =10,6 Hz, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,12-1,79 (m, 5H), 1,77-1,51 (m, 3H), 1,02 (s, 3H)

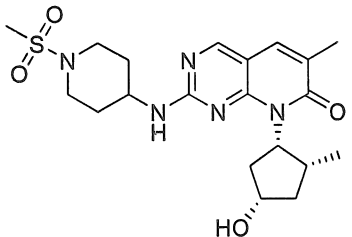
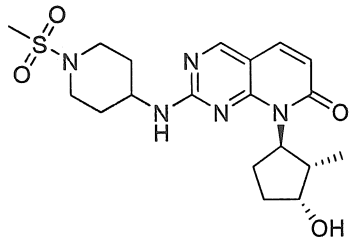
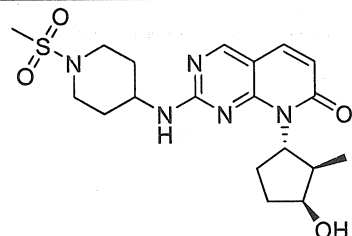
			$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18,0$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 95% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 183
185 (A)	 (-)-6-(hydroxymethyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-one	452	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,02 (br d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 3,82 (br t, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 3H), 2,12-1,78 (m, 5H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,17 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -20,7$ (<i>c</i> 2, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 186
186 (A)	 (+)-6-(hydroxymethyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	452	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,77 (br t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,87-3,68 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 3H), 2,13-1,77 (m, 5H), 1,69 (br s, 2H), 1,17 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +4,3$ (<i>c</i> 2, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 185
187 (E)	 (-)-4-({6-(diflormetyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1H), 7,01-6,65 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,96-5,71 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 3,55 (t, <i>J</i> =10,4 Hz, 2H), 2,76 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,04 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -18,3$ (<i>c</i> 0,4, CHCl ₃) 91% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 188

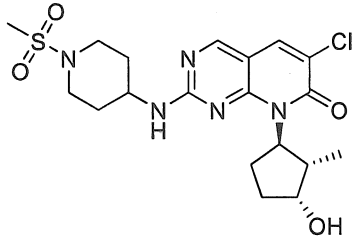
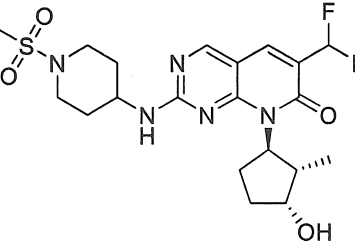
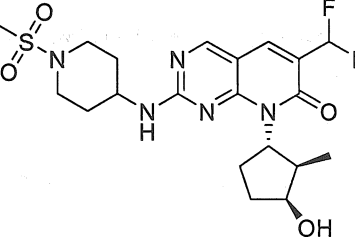
188 (E)	 (+)-4-({6-(diflometyl)-8-[(1R*,2R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamid	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1H), 7,01-6,65 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,96-5,71 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 3,55 (t, <i>J</i> =10,4 Hz, 2H), 2,76 (t, <i>J</i> =11,7 Hz, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,04 (s, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +15,8$ (c 0,1, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 187
189 (A)	 8-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-({1-[(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	462 [M-H ₂ O +1] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,34 (br d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,81-5,54 (m, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,65 (br s, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,83 (br s, 1H), 2,31-2,12 (m, 3H), 2,06-1,83 (m, 5H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,16 (s, 3H) 99% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết
190 (A)	 8-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[(1-{[(methylsulfonyl)methyl]sulfonyl}piperidin-4-yl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	500	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,74 (br s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12-3,97 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,36-3,24 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (d, <i>J</i> =2,8 Hz, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,17 (s, 3H) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết
191 (D)	 (-)-6-clo-2-{{(3R*,4S*)-3-flo-1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl}amino}-8-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl	474	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,65 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,12-7,83 (m, 1H), 5,87 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 5,41-4,82 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,28-3,95 (m, 1H), 3,81 (t, <i>J</i> =11,6 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> =11,9 Hz, 1H), 3,20-2,99 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 2H),

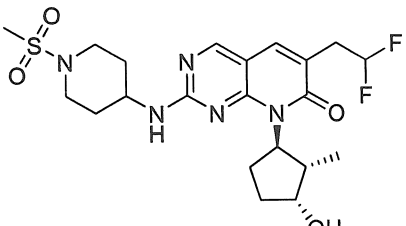
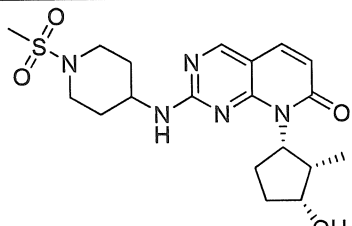
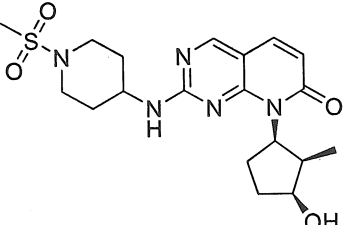
	2-methylxyclopentyl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		1,88-1,73 (m, 3H), 1,68 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,01-0,89 (m, 3H) ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO- d_6) δ = -201,1 (br s, 1F) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -99,6 (c 0,1, CHCl_3) 98% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết R,R ở các tâm không đối xứng xyclopentyl, hóa học lập thể tương đối đã biết là <i>cis</i> ở các tâm không đối xứng piperidin. chất đồng phân không đối quang của hợp chất của ví dụ 192
192 (D)	 (+)-6-clo-2-{[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-flo-1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	474	^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,65 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 5,97-5,74 (m, 1H), 5,13-4,84 (m, 1H), 4,55-4,32 (m, 1H), 4,29-4,02 (m, 1H), 3,96-3,78 (m, 1H), 3,67 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 3,24-2,97 (m, 2H), 2,93 (d, $J=7,5$ Hz, 3H), 2,38 (br s, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 2,04-1,75 (m, 5H), 1,68 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J=7,5$ Hz, 3H) ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO- d_6) δ = -200,8 (br s, 1F) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +8,9 (c 0,2, CHCl_3) 99% de; chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết R,R ở các tâm không đối xứng xyclopentyl, hóa học lập thể tương đối đã biết là <i>cis</i> ở các tâm không đối xứng piperidin. chất đồng phân không đối quang của hợp chất của ví dụ 191
193 (A)	 (-)-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-etyl-2-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 4H), 2,22 (d, $J=12,3$ Hz, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,78 (dd, $J=6,7, 12,4$ Hz, 1H), 1,73-1,65 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,27 (qd, $J=7,3, 14,1$ Hz, 1H), 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -5,26 (c 0,5, CHCl_3) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết

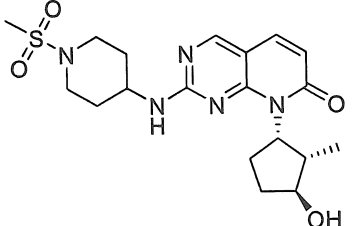
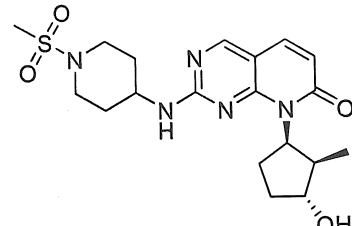
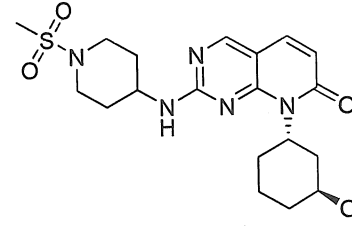
			chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 194
194 (A)	 (+)-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-ethyl-2-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,75 (br s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,82 (t, <i>J</i> =10,8 Hz, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 4H), 2,22 (d, <i>J</i> =11,8 Hz, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,78 (dd, <i>J</i> =6,7, 12,4 Hz, 1H), 1,72-1,63 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 1H), 0,87 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H) [α] _D ²² +2,73 (<i>c</i> 0,5, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 193
195 (D)	 (-)-6-clo-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-ethyl-2-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	470	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,49 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,66 (br s, 1H), 2,35-2,17 (m, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,77 (dd, <i>J</i> =6,3, 12,5 Hz, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,48 (dd, <i>J</i> =7,4, 13,9 Hz, 1H), 1,27 (qd, <i>J</i> =7,2, 14,2 Hz, 1H), 0,87 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H) [α] _D ²² -2,08 (<i>c</i> 0,4, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 196
196 (D)	 (+)-6-clo-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-ethyl-2-hydroxyxyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	470	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,43 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,87 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,89-3,73 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,86-2,80 (m, 3H), 2,66 (br s, 1H), 2,36-2,16 (m, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,77 (dd, <i>J</i> =7,0, 12,3 Hz, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,27 (qd, <i>J</i> =7,3, 14,1 Hz, 1H), 0,87 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) [α] _D ²² +1,66 (<i>c</i> 0,4, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 195

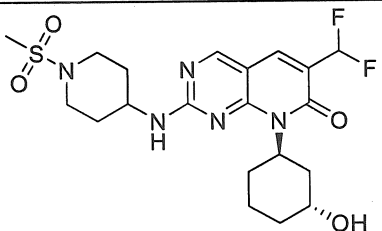
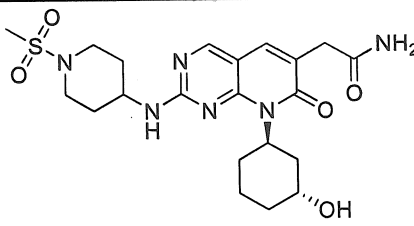
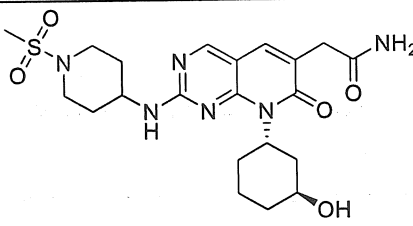
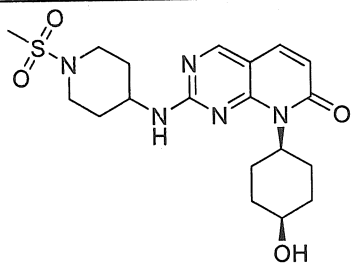
197 (A)	 (-)-8-[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-4-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-3-yl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	438	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,06 (br s, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,04 (br s, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> =11,2 Hz, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 5H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,16 (s, 3H) $[\alpha]_D^{22}$ -20,5 (<i>c</i> 0,12, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 198
198 (A)	 (+)-8-[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-4-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-3-yl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	438	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,41 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =1,0 Hz, 1H), 6,06 (br s, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,29 (t, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 5H), 1,70 (m, <i>J</i> =12,8 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H) $[\alpha]_D^{22}$ +11,21 (<i>c</i> 0,116, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 197
199 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,4<i>R</i>*)-4-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	458 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 6,12-5,92 (m, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,43 (br d, <i>J</i> =6,3 Hz, 1H), 4,04 (br d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 3,88-3,50 (m, 3H), 2,98 (br d, <i>J</i> =14,8 Hz, 2H), 2,88-2,78 (m, 3H), 2,57-2,41 (m, 3H), 2,28 (td, <i>J</i> =7,6, 12,7 Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 5H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 0,80 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22}$ -14,5 (<i>c</i> 0,2, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 200

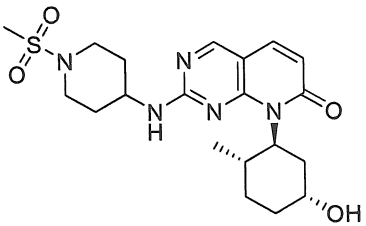
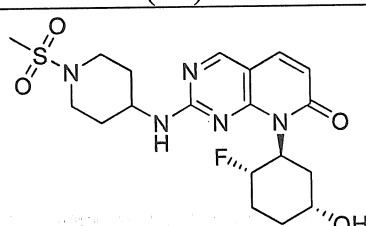
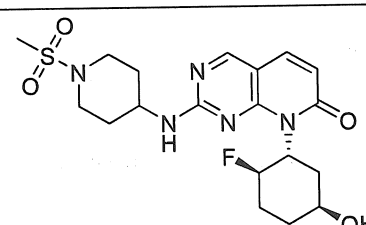
200 (A)	 (+)-8-[(1R*,2S*,4R*)-4-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	458 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 1H), 6,13-5,90 (m, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,42 (br t, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,88-3,45 (m, 3H), 2,96 (br s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,55-2,39 (m, 3H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,17 (d, <i>J</i> =1,3 Hz, 5H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 0,81 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22} +18,1$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 199
201 (A)	 (-)-8-[(1R*,2S*,3R*)-3-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 5,84-5,63 (m, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1H), 4,13 (br s, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 3H), 2,89-2,79 (m, 3H), 2,31-2,17-(m, 2H), 2,03-1,86-(m, 2H), 1,77-1,56 (m, 3H), 0,84 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22} -17,2$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 202
202 (A)	 (+)-8-[(1R*,2S*,3R*)-3-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,87-5,63 (m, 1H), 4,23 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,99-3,83 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 2,98-2,788 (m, 6H), 2,29-2,14 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 3H), 0,84 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22} +19,9$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 201

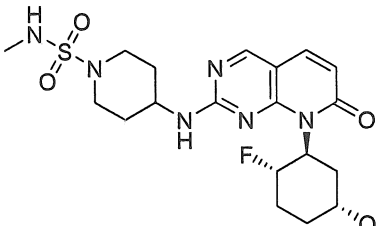
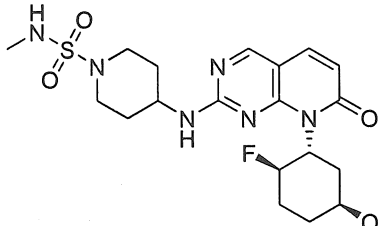
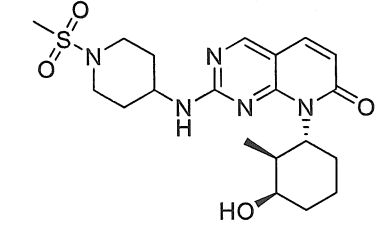
203 (D)	 (-)-6-clo-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	456	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,61 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05-7,69 (m, 1H), 5,79 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,04-3,74 (m, 1H), 3,57 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 2H), 2,97-2,73 (m, 6H), 2,18 (br s, 2H), 1,96 (br s, 3H), 1,78-1,46 (m, 3H), 0,81 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -9,5$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết Được tạo từ hợp chất của ví dụ 201
204 (E)	 (-)-6-(diflometyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	472	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,64 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 6,94-6,47 (m, 1H), 5,65 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 4,18 (d, <i>J</i> =3,3 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,54 (dd, <i>J</i> =4,40, 11,49 Hz, 2H), 2,87-2,75 (m, 6H), 2,14 (br s, 2H), 1,99-1,80 (m, 3H), 1,70-1,46 (m, 3H), 0,76 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H) ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -118,6 đến -114,9 (m, 2F) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -29,9$ (<i>c</i> 0,4, MeOH) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết Được tạo từ hợp chất của ví dụ 201 chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 205
205 (E)	 (+)-6-(diflometyl)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	472	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,04-6,55 (m, 1H), 5,84-5,63 (m, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1H), 4,14 (br s, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,64 (dd, <i>J</i> =4,03, 12,35 Hz, 2H), 2,96-2,82 (m, 6H), 2,23 (br s, 2H), 2,07-1,91 (m, 3H), 1,77-1,55 (m, 3H), 0,86 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ = -119,9 đến -118,0 (m, 2F). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +19,6$ (<i>c</i> 0,5, MeOH) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết Được tạo từ hợp chất của ví dụ 202 chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 204

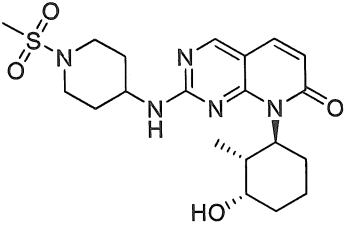
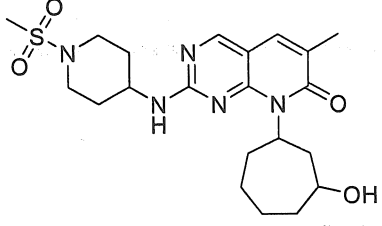
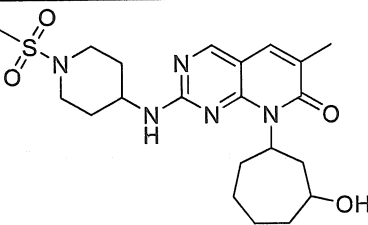
206 (J)	 (-)-6-(2,2-difluoroethyl)-8-[(1R*,2S*,3R*)-3-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	486	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,60 (br s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,22 (tt, <i>J</i> =4,6, 57,1 Hz, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,05-3,74 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,04 (dt, <i>J</i> =4,2, 17,1 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,20 (br s, 2H), 1,95 (br s, 3H), 1,78-1,45 (m, 3H), 0,80 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22}$ -10,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết Được tạo từ hợp chất của ví dụ 201
207 (A)	 (+)-8-[(1R*,2R*,3S*)-3-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,57 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,16-5,95 (m, 1H), 4,96 (d, <i>J</i> =10,8 Hz, 1H), 4,00-3,73 (m, 2H), 3,63-3,42 (m, 2H), 2,91-2,811 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 3H), 0,57 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22}$ +27,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 208
208 (A)	 (-)-8-[(1R*,2R*,3S*)-3-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,67 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,06-6,24 (m, 1H), 5,06 (d, <i>J</i> =10,5 Hz, 1H), 3,90-4,10 (m, 2H), 3,61 (dd, <i>J</i> =6,72, 10,88 Hz, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H), 1,60-1,79 (m, 3H), 0,67 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H) $[\alpha]_D^{22}$ -33,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 207

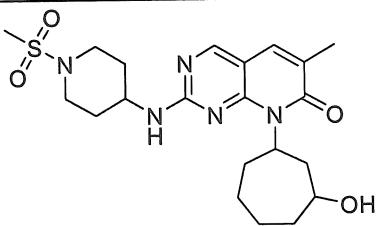
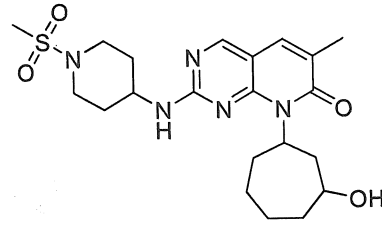
209 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,47 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 6,10 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,98 (dt, <i>J</i> =7,15, 10,06 Hz, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 1H), 0,62 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +3,1$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 210
210 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,08 (dt, <i>J</i> =6,91, 10,18 Hz, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 1H), 4,05-3,89 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 3H), 1,92 (dtd, <i>J</i> =2,51, 9,60, 12,41 Hz, 1H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 1H), 0,71 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -5,1$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 209
211 (A)	 8-[(1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	444 [M+Na] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,38 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,67 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1H), 2,22 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 1,92-1,69 (m, 8H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -11,52$ (<i>c</i> 0,11, CHCl ₃) 98% ee; chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 3

212 (E)	 6-(diflometyl)-8-[(1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	472	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,78-8,65 (m, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 8,06-7,82 (m, 1H), 6,98-6,71 (m, 1H), 6,18-5,49 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,13 (br s, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 2H), 3,02-2,73 (m, 6H), 2,24-1,90 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 6H), 1,43-1,31 (m, 1H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +18,1$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết.
213 (F)	 (+)-2-(8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetamit	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (br s, 1H), 7,95-7,68 (m, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,08-5,60 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,68-3,46 (m, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,89 (br s, 3H), 2,84 (br s, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 1,99 (br s, 2H), 1,77-1,32 (m, 8H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9,67$ (<i>c</i> 0,2, DMSO) 98% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 214
214 (F)	 (-)-2-(8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-hydroxycyclohexyl]-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)axetamit	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,56 (br s, 1H), 7,94-7,70 (m, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,34 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,13-5,62 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,68-3,50 (m, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,89 (br s, 3H), 2,83 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,86-1,33 (m, 8H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -26,33$ (<i>c</i> 0,2, DMSO) 98% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 213
215 (A)	 8-(<i>cis</i>-4-hydroxycyclohexyl)-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,58-8,51 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,28-6,19 (m, 1H), 5,23-5,08 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,41-4,19 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,29-2,89 (m, 4H), 2,88-2,81 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,30-1,21 (m, 2H)

	{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7(8 <i>H</i>)-on		
216 (A)	 8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,54 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,51 (br s, 1H), 6,17 (br s, 1H), 5,92-5,23 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,93 (br d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 3,65 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 3,04-2,80 (m, 6H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,26-1,89 (m, 2H), 1,85-1,47 (m, 7H), 0,65 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +12,0$ (<i>c</i> 0,3, MeOH) chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, hóa học lập thể tuyệt đối đã biết
217 (A)	 (+)-8-[(1<i>S</i>[*],2<i>S</i>[*],5<i>R</i>[*])-2-fluoro-5-hydroxycyclohexyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	440	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,41 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 6,34 (br d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,82-5,55 (m, 2H), 4,28 (br d, <i>J</i> =2,9 Hz, 1H), 4,04-3,68 (m, 3H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (br d, <i>J</i> =12,1 Hz, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 5H), 1,74-1,69 (m, 2H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +3,67$ (<i>c</i> 0,2, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 218
218 (A)	 (-)-8-[(1<i>S</i>[*],2<i>S</i>[*],5<i>R</i>[*])-2-fluoro-5-hydroxycyclohexyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	440	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,41 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,33 (br d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 5,87-5,57 (m, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,13-3,75 (m, 3H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,24 (br s, 1H), 2,13 (br s, 2H), 1,91 (br s, 1H), 1,80 (br d, <i>J</i> =15,3 Hz, 4H), 1,69-1,59 (m, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -2,98$ (<i>c</i> 0,28, CHCl ₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 217

219 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>S</i>*,2<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-2-fluoro-5-hydroxycyclohexyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	455	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,41 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i>=9,4 Hz, 1H), 6,33 (br d, <i>J</i>=9,4 Hz, 2H), 5,87-5,56 (m, 1H), 5,44 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,15 (br d, <i>J</i>=4,7 Hz, 1H), 3,93 (br d, <i>J</i>=19,8 Hz, 1H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,83 (br s, 1H), 2,76 (d, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 2,32-2,00 (m, 4H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,75-1,61 (m, 3H) [α]_D²² +2,9 (<i>c</i> 0,25, CHCl₃) 96% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 220
220 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>S</i>*,2<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-2-fluoro-5-hydroxycyclohexyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-2-yl}amino)-<i>N</i>-methylpiperidin-1-sulfonamid	455	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,40 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 6,32 (br d, <i>J</i>=9,3 Hz, 2H), 5,85-5,59 (m, 1H), 5,53 (br d, <i>J</i>=6,8 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,01 (br t, <i>J</i>=10,7 Hz, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,76 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 3H), 2,38-2,00 (m, 4H), 1,98-1,69 (m, 6H) ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -177,8 (d, <i>J</i>=48,6 Hz, 1F) [α]_D²² -3,6 (<i>c</i> 0,3, CHCl₃) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 219
221 (A)	 (-)-8-[(1<i>S</i>*,2<i>R</i>*,3<i>S</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, 80 °C) δ = 8,53 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i>=9,3 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,19 (br s, 1H), 5,95-5,22 (m, 1H), 4,16 (d, <i>J</i>=3,5 Hz, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,71-3,57 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 6H), 2,23-1,95 (m, 2H), 1,95-1,71 (m, 3H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,54 (t, <i>J</i>=11,1 Hz, 3H), 0,65 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3H) [α]_D²² -12,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 222

222 (A)	 (+)-8-[(1<i>S</i>*,2<i>R</i>*,3<i>S</i>*)-3-hydroxy-2-methylcyclohexyl]-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on	436	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,53 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 7,46 (br s, 1H), 6,18 (br s, 1H), 5,88-5,27 (m, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> =3,4 Hz, 1H), 3,87 (br s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,95-2,81 (m, 6H), 2,24-1,93 (m, 2H), 1,94-1,73 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,54 (t, <i>J</i> =10,9 Hz, 3H), 0,65 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 3H) $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9,4$ (<i>c</i> 0,2, MeOH) 99% ee; hóa học lập thể tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 221
223 (A)	 8-(3-hydroxycycloheptyl)-6-methyl-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on - Chất đồng phân A	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,48 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,18 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> =12,5 Hz, 2H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,93 (br s, 1H), 1,83-1,45 (m, 10H) Đỉnh 1 trong số 4 đỉnh, rt 3,91 phút; cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100 mm 3μ; 10% MeOH @ 120 bar (12 MPa), 4 mL/phút $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -1,2$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) >98% de, chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tương đối và tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 224
224 (A)	 8-(3-hydroxycycloheptyl)-6-methyl-2-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7(8<i>H</i>)-on - Chất đồng phân B	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,48 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,79-3,69 (m, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 3,65 (d, <i>J</i> =12,4 Hz, 2H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,07 (br s, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,83-1,49 (m, 10H) Đỉnh 2 trong số 4 đỉnh, rt 4,52 phút $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +1,6$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) ~95% de, chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tương đối và tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 223

225 (A)	 8-(3-hydroxycycloheptyl)-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on - Chất đồng phân C	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 5,88 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,06-3,88 (m, 2H), 3,65 (d, <i>J</i> =12,1 Hz, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,81-2,69 (m, <i>J</i> =11,9 Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,87-1,50 (m, 9H), 1,50-1,36 (m, 1H) Đỉnh 3 trong số 4 đỉnh, rt 5,15 phút [α] _D ²² +21,4 (<i>c</i> 0,1, MeOH) ~95% de, chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tương đối và tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 226
226 (A)	 8-(3-hydroxycycloheptyl)-6-methyl-2-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on - Chất đồng phân D	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ = 8,47 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 5,88 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,75 (t, <i>J</i> =10,3 Hz, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,52 (m, 9H), 1,50-1,35 (m, 1H) Đỉnh 4 trong số 4 đỉnh, rt 5,89 phút [α] _D ²² -22,9 (<i>c</i> 0,1, MeOH) ~95% de, chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hóa học lập thể tương đối và tuyệt đối chưa biết chất đồng phân đối ảnh của hợp chất của ví dụ 225

Thử nghiệm sinh học và dữ liệu

Thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển CDK2/xyclin E1

Mục đích của thử nghiệm CDK2/xyclin E1 là để đánh giá khả năng ức chế (mức ức chế theo %, các giá trị K_{iapp} và K_i) của các chất ức chế phân tử nhỏ bằng cách sử dụng thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển vi dẫn chất lưu dựa trên sự phát huỳnh quang. CDK2/xyclin E1 xúc tác cho quá trình sản xuất ADP từ ATP mà đi kèm với sự chuyển phosphoryl đến chất nền peptit FL-Peptide-18 (5-FAM-QSPKKG-CONH₂) (SEQ ID NO:1). (CPC Scientific, Sunnyvale, CA). Thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển này tách về mặt điện di các peptit có nhãn phát huỳnh quang (chất nền và sản phẩm được

phosphoryl hóa) sau phản ứng kinaza. Cả chất nền và sản phẩm được phân tích và tỷ lệ của các giá trị này được sử dụng để xác định mức chuyển hóa % chất nền thành sản phẩm bằng thiết bị đọc LabChip EZ. Phức chất enzyme CDK2 có chiều dài đầy đủ kiểu hoang/xyclin E1 có chiều dài đầy đủ kiểu hoang được tự điều chế (biểu hiện baculovirus, LJIC-2080/LJIC-2103) và được phosphoryl hóa bởi phức chất enzyme CDK7/xyclin H1/Mat1 với tỷ lệ CDK2:CDK7 là 50:1 (nồng độ mg/mL) với sự có mặt của 10 mM $MgCl_2$ và 5 mM ATP ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng thông thường (thể tích dung dịch phản ứng cuối 50 μL) chứa 2% DMSO ($\pm$ chất ức chế), 4 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 150 μM ATP ($K_m = 67,4 \mu M$), 0,005% Tween-20, 3 μM FL-Peptide-18, và 0,36 nM phức chất enzyme CDK2/xyclin E1 có chiều dài đầy đủ kiểu hoang được phosphoryl hóa (vị trí có khả năng có hoạt tính xúc tác) trong 25 mM dung dịch đệm HEPES ở độ pH=7,15. Thử nghiệm được khởi tạo bằng cách bổ sung ATP, sau đó ủ sơ bộ mười lăm phút enzyme và chất ức chế ở nhiệt độ trong phòng trong hỗn hợp phản ứng. Dừng phản ứng sau 45 phút ở nhiệt độ trong phòng bằng cách bổ sung 50 μL của 80 mM EDTA, độ pH=7,5. Giá trị K_i được xác định bằng cách lắp dữ liệu vào phương trình ức chế cạnh tranh liên kết chặt chẽ Morrison với nồng độ enzyme là biến số.

Thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển CDK6/xyclin D1

Mục đích của thử nghiệm CDK6/xyclin D1 là để đánh giá khả năng ức chế (mức ức chế theo %, các giá trị K_{iapp} và K_i) với sự có mặt của các chất ức chế phân tử nhỏ bằng cách sử dụng thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển vi dẫn chất lưu dựa trên sự phát huỳnh quang. CDK6/xyclin D1 xúc tác cho quá trình sản xuất ADP từ ATP mà đi kèm với sự chuyển phosphoryl đến chất nền peptit 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:2). Thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển này tách về mặt điện di các peptit có nhãn phát huỳnh quang (chất nền và sản phẩm được phosphoryl hóa) sau phản ứng kinaza. Cả chất nền và sản phẩm được phân tích và tỷ lệ của các giá trị này được sử dụng để xác định mức chuyển hóa % chất nền thành sản phẩm bằng thiết bị đọc LabChip EZ. Dung dịch phản ứng thông thường chứa 2% DMSO ($\pm$ chất ức chế), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 2 mM ATP, 0,005% Tween 20

(TW-20), 3 μ M 5-FAM-Dyrktide, 3 nM CDK6/xyclin D1 (các vị trí hoạt tính) trong 40 mM dung dịch đệm HEPES ở độ pH=7,5.

Việc xác định K_i chất ức chế cho CDK6/xyclinD1 không được phosphoryl hóa (LJIC-2003A2/1865) được khởi tạo bằng cách bổ sung ATP (thể tích dung dịch phản ứng cuối 50 μ L), sau đó ủ sơ bộ mười hai phút enzym và chất ức chế ở 22 °C trong hỗn hợp phản ứng. Dừng phản ứng sau 35 phút bằng cách bổ sung 50 μ L của 25 mM EDTA. Việc xác định các K_i được thực hiện dựa vào đồ thị tốc độ phân đoạn như là hàm số của nồng độ chất ức chế được lắp vào phương trình Morrison với nồng độ enzym là một biến số.

Đối với các thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển CDK2, CDK4 và CDK6, xem Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; and Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate K_I values for tight-binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67.

Thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển CDK4/xyclin D3

Mục đích của thử nghiệm CDK4/xyclin D3 là để đánh giá khả năng ức chế (mức ức chế theo %, các giá trị K_{iapp} và K_i) với sự có mặt của các chất ức chế phân tử nhỏ bằng cách sử dụng thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển vi dẫn chất lưu dựa trên sự phát huỳnh quang. CDK4/xyclin D3 xúc tác cho quá trình sản xuất ADP từ ATP mà đi kèm với sự chuyển phosphoryl đến chất nền peptit 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:2). Thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển này tách về mặt điện di các peptit có nhãn phát huỳnh quang (chất nền và sản phẩm được phosphoryl hóa) sau phản ứng kinaza. Cả chất nền và sản phẩm được phân tích và tỷ lệ của các giá trị này được sử dụng để xác định mức chuyển hóa % chất nền thành sản phẩm bằng thiết bị đọc LabChip EZ. Dung dịch phản ứng thông thường chứa 2% DMSO ($\pm$ chất ức chế), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 2 mM ATP, 0,005% TW-20, 3 μ M 5-FAM-Dyrktide, 2 nM CDK4/xyclin D3 (các vị trí hoạt tính) trong 40 mM dung dịch đệm HEPES ở độ pH=7,5.

Việc xác định K_i chất ức chế cho CDK4/xyclin D3 không được phosphoryl hóa (LJIC-2007/2010) được khởi tạo bằng cách bổ sung ATP (thể tích dung dịch phản ứng cuối 50 μ L), sau đó ủ sơ bộ mười hai phút enzym và chất ức chế ở 22 °C trong hỗn hợp phản ứng. Dừng phản ứng sau 35 phút bằng cách bổ sung 50 μ L của 25 mM EDTA. Việc xác định các K_i được thực hiện dựa vào đồ thị tốc độ phân đoạn như là hàm số của nồng độ chất ức chế được lắp vào phương trình Morrison với nồng độ enzym là một biến số.

Hoạt tính sinh học

Dữ liệu hoạt tính sinh học của các hợp chất được chọn trong các thử nghiệm phân tích vị trí di chuyển CDK2, CDK6 và CDK4 được nêu trong bảng 2 dưới dạng K_i (nM).

Bảng 2

Hợp chất của ví dụ số	CDK2_ K_i (nM)	CDK6_ K_i (nM)	CDK4_ K_i (nM)
1	0,71	1,20	
2	0,20	2,91	1,55
3	0,26	1,17	3,43
4	0,06	0,12	
5	4,75	13,07	
6	0,48	2,38	3,94
7	1,87	2,04	
8	0,09	0,13	0,16
9	0,16	0,25	1,12
10	0,12	0,08	1,37
11	0,67	2,99	
12	1,12		
13	0,19	0,88	
14	2,50		
15	0,46	0,76	
16	0,48	1,14	
17	1,79	2,33	
18	1,19	2,44	
19	0,35	0,96	
20	0,42	1,95	
21	0,29	7,00	
22	0,63	0,33	
23	0,78	0,62	
24	1,59		

25	0,22	0,23	
26	3,84		
27	3,85		
28	1,88	1,20	
29	1,40	0,31	0,66
30	1,35	0,34	
31	2,43	0,87	
32	0,84	1,10	
33	42,61		
34	1,34	0,42	
35	19,19	7,82	
36	0,09	0,13	
37	0,06	0,06	
38	0,27	0,42	
39	1,28		
40	0,08	0,14	
41	0,48	0,36	
42	155,10	46,13	
43	1,56		
44	0,09	0,82	
45	0,93		
46	0,77		
47	0,27	1,09	
48	1,39	0,54	
49	4,43	1,63	
50	0,27	0,08	
51	1,74	0,13	
52	0,12	0,24	
53	1,09	3,79	
54	1,44		
55	4,66		
56	0,28	1,77	
57	5,21		
58	0,27	0,49	
59	4,13	3,37	
60	0,48	3,18	
61	4,55	19,66	
62	0,35	5,69	
63	4,51	16,54	
64	0,35	4,69	
65	4,85	25,55	
66	0,21	2,47	
67	4,05	21,58	
68	0,41	3,23	
69	4,48	22,25	

70	0,35	0,83	
71	0,25	1,55	
72	0,42	1,09	
73	5,03	8,95	
74	0,20	1,01	
75	3,85	4,96	
76	0,21	1,24	
77	4,07	6,60	
78	0,25	1,63	
79	7,32	9,59	
80	0,25	1,53	
81	7,03	6,24	
82	0,10	1,21	
83	1,98	9,77	
84	0,08	0,92	
85	1,98	8,29	
86	0,45	1,60	
87	4,38	8,23	
88	1,34	1,99	
89	17,61	11,33	
90	0,25	0,88	
91	3,01	2,72	
92	0,08	0,26	
93	1,67	5,74	
94	0,09	0,33	
95	1,39		
96	0,24	1,06	
97	2,47	11,83	
98	0,33	0,74	
99	2,88	14,33	
100	0,27	1,07	
101	3,59	23,51	
102	0,24	0,80	
103	3,46	19,55	
104	0,14	0,77	
105	3,35	22,74	
106	0,16	0,11	
107	9,91	184,11	
108	3,27	3,99	
109	0,14	0,19	
110	0,10	0,28	
111	2,14	4,90	
112	0,12	1,24	
113	1,99	4,15	
114	0,17	0,15	

115	2,39	3,17	
116	0,15	0,21	
117	1,74	2,46	
118	0,34	4,36	
119	2,87	4,15	
120	0,16	0,18	0,34
121	2,15	0,82	
122	0,11	0,23	0,92
123	0,76	6,14	
124	0,69	3,84	
125	6,21	36,60	
126	0,20	0,96	
127	3,46	12,56	
128	0,12	0,53	
129	1,47	5,73	
130	0,17	0,43	
131	3,24	23,10	
132	0,57	0,37	
133	2,37	0,94	
134	1,25	0,53	
135	0,84	0,44	
136	3,14	1,35	
137	4,08	6,30	
138	0,87		
139	4,05		
140	1,97	0,63	
141	1,25	0,37	
142	1,88	0,55	
143	2,42	0,19	
144	2,16	10,50	
145	1,41	1,40	
146	1,51	1,10	
147	1,57	0,45	
148	4,18	0,26	
149	2,29		
150	2,63	1,32	
151		7,29	
152	1,36	0,43	
153	63,24	2,23	
154	1,91	0,27	
155	35,94	2,26	
156	1,40	1,94	
157	36,03		
158	3,89	0,66	
159	95,18		

160	4,07	3,55	
161	134,51		
162	3,92	12,34	
163	63,16		
164	2,13	2,82	
165	1,51	2,65	
166	2,23	6,71	
167	1,47	1,63	
168	1,31	1,34	
169	2,76	1,11	
170	6,03	1,82	
171	1,73	1,55	
172	4,38	2,08	
173	2,95	3,52	
174	3,07	6,94	
175	3,14	3,49	
176	1,27	1,87	
177	1,22	0,14	
178	9,04		
179	0,38	2,18	
180	3,76	28,93	
181	1,32	0,85	
182	12,58	9,50	
183	0,10	1,99	
184	1,46	11,79	
185	0,43	0,38	
186	5,65	3,62	
187	0,08	0,29	
188	0,70	2,40	
189	1,20	1,98	
190	0,51	184,11	
191	0,40	0,58	
192	20,89	10,06	
193	2,55	2,27	
194	4,01	5,37	
195	5,49	4,68	
196	5,72	3,84	
197	4,26	4,78	
198	26,90	30,96	
199	2,92	1,09	
200	9,51	4,72	
201	0,12	0,85	
202	0,80	2,44	
203	0,51	1,53	
204	0,51	0,18	

205	5,22	1,27	
206	0,57		
207	5,05		
208	12,37		
209	0,50	0,75	
210	5,36	3,15	
211	2,19	2,22	
212	1,20	0,17	
213	1,73	9,15	
214	27,78	83,34	
215	1,57	2,84	
216	1,48		
217	0,55	2,00	
218	6,28	14,35	
219	0,78	3,90	
220	7,46	18,29	
221	0,13	0,36	
222	2,06		
223	57,15	20,99	
224	24,91	12,00	
225	4,63	3,13	
226	310,07	6,58	

Thử nghiệm dựa trên tế bào

Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Các tế bào OVCAR3 hoặc HCC1806 được đưa vào các đĩa 96 lỗ với 3000 tế bào/lỗ trong môi trường sinh trưởng chứa 10% FBS và nuôi cấy qua đêm ở 37°C 5% CO₂. Ngày hôm sau, các hợp chất được pha loãng hàng loạt từ liều lượng cao nhất 10 mM đối với đường cong pha loãng gấp ba 11 điểm trong DMSO. Các hợp chất được pha loãng ở mức trung gian thành với tỷ lệ 1:200 vào môi trường sinh trưởng trước khi pha loãng với tỷ lệ 1:5 với tế bào để đạt nồng độ cuối từ 10 μ M đến 0,1 nM trong 0,1% DMSO với tế bào. Các tế bào được ủ ở 37°C 5% CO₂ trong 7 ngày. Sau đó, thử nghiệm tăng sinh tế bào trực tiếp CYQUANT (Molecular Probes, Eugene, OR) được thực hiện theo những khuyến cáo của nhà sản xuất để xác định số lượng tương đối tế bào sống sót bằng thiết bị đọc Perkin Elmer Envision 2104 Multi Label ở sóng kích thích 508nm và

phát xạ 527nm. Các giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách lắp vào đường cong đáp ứng nồng độ, sử dụng phương pháp phân tích bốn thông số với phần mềm GraphPad Prism.

Hình 2(C) thể hiện các kết quả IC_{50} của hợp chất của ví dụ 10 và palbociclib trong thử nghiệm tăng sinh tế bào OVCAR3. Hình 2(D) thể hiện các kết quả IC_{50} của hợp chất của ví dụ 10 và palbociclib trong thử nghiệm tăng sinh tế bào HCC1806.

ELISA Phospho-Serin 807/811 Rb

Cho các tế bào OVCAR3 hoặc HCC1806 vào 100 μ L môi trường sinh trưởng với lượng 25000 tế bào/lỗ và để kết dính ở 37°C với 5% CO_2 qua đêm. Ngày hôm sau, các hợp chất được pha loãng hàng loạt từ liều lượng cao nhất 10 mM đối với đường cong pha loãng gấp ba 11 điểm trong DMSO. Các hợp chất được pha loãng ở mức trung gian thành với tỷ lệ 1:200 vào môi trường sinh trưởng trước khi pha loãng với tỷ lệ 1:5 với tế bào để đạt nồng độ cuối từ 10 μ M đến 0,1 nM trong 0,1% DMSO với tế bào. Các tế bào OVCAR3 được xử lý trong 1 giờ, trong khi các tế bào HCC1806 được xử lý qua đêm, ở 37°C có 5% CO_2 . Các tế bào được phân giải trong dung dịch đệm phân giải CST ở 100 μ L/lỗ trên đá và chuyển vào các đĩa ELISA kháng phospho-Ser807/811 Rb được phủ trước và bịt để ủ qua đêm ở 4°C. Các đĩa được rửa để loại bỏ cặn, các protein tế bào không liên kết và cho kháng thể nhận biết Rb tổng thể vào trong 90 phút ở 37°C. Sau khi rửa để loại bỏ kháng thể Rb tổng thể không liên kết, để kháng thể có nhãn HRP liên kết trong 30 phút ở 37°C. Sau khi rửa để loại bỏ kháng thể HRP không liên kết, cho tác nhân phản ứng là chất nền Glo vào và ủ có bảo vệ chống ánh sáng trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút. Các đĩa được đọc ở chế độ phát quang và các giá trị IC_{50} được tính toán.

Hình 2(A) thể hiện các kết quả IC_{50} của hợp chất của ví dụ 10 và palbociclib trong thử nghiệm ELISA OVCAR3 Rb. Hình 2(B) thể hiện các kết quả IC_{50} của hợp chất của ví dụ 10 và palbociclib trong thử nghiệm ELISA HCC1806 Rb.

Mẫu khối u

Mẫu khối u OvcAR3

Dòng tế bào khối u Ovc3, mua của ATCC (ATCC HTB-161™), được nuôi cấy trong môi trường RPMI1640 (1x) (Gibco™ cat# 11875-093) có 10% FBS (Gibco™ cat # 26140-079). Để tạo mẫu ghép khác loại Ovc3, 5 x 10⁶ tế bào trên một con chuột được cấy ghép dưới da vào sườn sau bên phải của chuột NSG (#5557-NOD.cg-Prkdc^{scid} Jackson Lab). Các tế bào được tạo huyền phù trong môi trường không huyết thanh 50% matrigel (Cultrex Basement Membrane Extract (BME), Trevigen's Basement Membrane Matrix) và 50% RPMI1640 (1x) (Gibco™ cat# 11875-093) trước khi cấy ghép.

Những con vật này được nhóm ngẫu nhiên 39 ngày sau khi cấy ghép tế bào với mỗi nhóm gồm 4 con chuột. Việc xử lý bắt đầu khi các khối u đạt kích thước 100mm³ – 190mm³. Các hợp chất thử nghiệm được phối chế trong 40% Captisol và cho dùng qua đường miệng ở liều 10 và 50 mg/kg mỗi ngày hoặc ở liều 50 mg/kg hai lần một ngày ở dạng huyền phù trong 14 ngày. Những con vật này được đánh giá vào thời gian định trước. Những con không dùng thuốc được cho dùng dung dịch môi trường mỗi ngày hoặc hai lần một ngày trong 14 ngày. Thể tích khối u được xác định ngay trước khi nhóm ngẫu nhiên bằng thước kẹp điện, và thể tích khối u được tính toán sử dụng công thức Dài x Rộng x Rộng/2. Thể tích khối u được xác định hai lần một tuần bằng thước kẹp điện, và thể tích khối u được tính toán theo công thức Dài x Rộng x Rộng/2. Trọng lượng những con vật này được ghi lại hai lần hàng tuần.

Hình 3 thể hiện mức ức chế phụ thuộc nồng độ đối với sự phát triển của khối u (mm³) của hợp chất của ví dụ 2 trong mẫu ghép khác loại khối u chuột OVCAR3 dùng liều lượng 10mpk qua đường miệng một lần một ngày, 50mpk qua đường miệng một lần một ngày và 50mpk qua đường miệng hai lần một ngày.

Mẫu khối u HCC1806

Nguồn: HCC1806 (# CRL 2335, ATCC, Manassas, VA)

Dòng tế bào khối u HCC1806 được nuôi cấy trong môi trường RPMI1640 có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò (FBS - Fetal Bovine Serum). Để tạo mẫu ghép khác loại HCC1806, 5 x 10⁶ tế bào trên một con chuột được cấy ghép dưới da vào sườn sau bên phải của chuột cái NU/NU. Các tế bào được tạo huyền phù trong môi trường không

huyết thanh 50% Cultrex Basement Membrane Extract và 50% RPMI 1640 trước khi cấy ghép.

Những con vật này được nhóm ngẫu nhiên 7 ngày sau khi cấy ghép tế bào với mỗi nhóm gồm 13 con chuột. Việc xử lý bắt đầu khi các khối u đạt kích thước 100 mm^3 đến 170 mm^3 vào ngày 7. Các hợp chất thử nghiệm được phối chế trong 0,1 % Tween, 0,5% Metyl xeluloza trong nước và cho dùng qua đường miệng ở liều lượng 30, 50, và 75 mg/kg ở dạng huyền phù hai lần một ngày trong 14 ngày. Những con không dùng thuốc được cho dùng dung dịch môi trường hai lần một ngày trong 14 ngày. Thể tích khối u được xác định hai lần một tuần bằng thước kẹp điện, và thể tích khối u được tính toán theo công thức Dài x Rộng x Rộng/2. Trọng lượng những con vật này được ghi lại hai lần hàng tuần.

Hình 4 thể hiện mức ức chế phụ thuộc liều lượng đối với sự phát triển của khối u (mm^3) của hợp chất của ví dụ 2 trong mẫu ghép khác loại khối u chuột HCC1806 được cho dùng liều lượng 30mpk qua đường miệng hai lần một ngày, 50mpk qua đường miệng hai lần một ngày và 75mpk qua đường miệng hai lần một ngày.

Tất cả các công bố và các đơn patent được trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng một số cải biến và thay đổi nhất định có thể được thực hiện mà vẫn nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> PFIZER INC.
 Behenna, Douglas C
 Chen, Ping
 Freeman-Cook, Kevin D
 Hoffman, Robert L
 Jalaie, Mehran
 Nagata, Asako
 Nair, Sajiv K
 Ninkovic, Sacha
 Ornelas, Martha A
 Palmer, Cynthia L
 Rui, Eugene Y

<120> HỢP CHẤT ỨC CHẾ PYRIDOPYRIMIDINON KINAZA PHỤ THUỘC XYCLIN
 (CDK) 2/4/6 VÀ DUỐC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> PC72302A

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Glutamin được dán nhãn 5'FAM

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Glyxin carboxamit

<400> 1

Gln Ser Pro Lys Lys Gly
 1 5

<210> 2
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

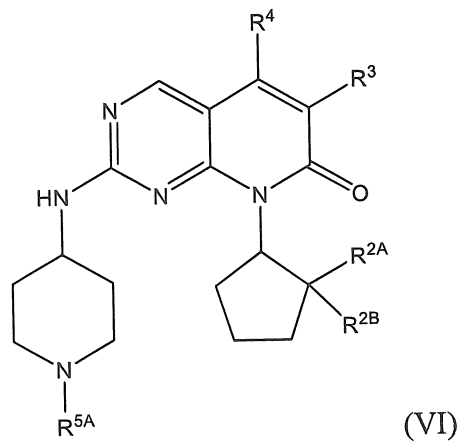
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Arginin được dán nhãn 5'FAM

<400> 2

Arg	Arg	Arg	Phe	Arg	Pro	Ala	Ser	Pro	Leu	Arg	Gly	Pro	Pro	Lys
1				5					10					15

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (VI)



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^{2A} và R^{2B} độc lập là H, OH hoặc C_1 - C_4 alkyl, với điều kiện ít nhất một trong số R^{2A} và R^{2B} không phải là H;

R^3 là C_1 - C_4 floalkyl;

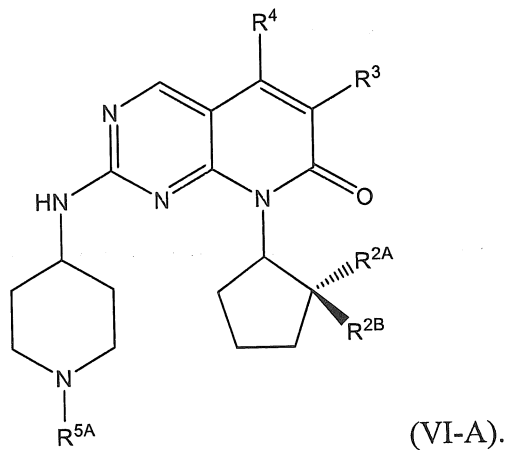
R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 hoặc $SO_2NR^8R^9$;

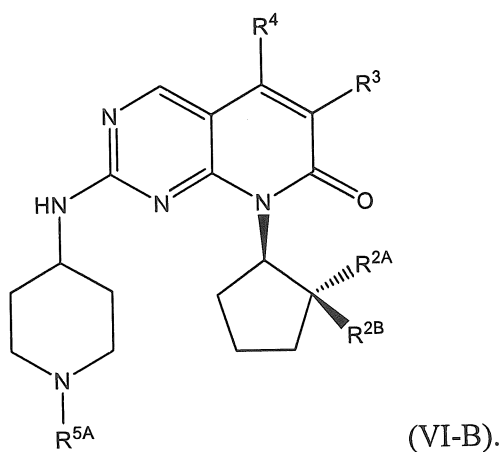
R^7 là C_1 - C_4 alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl.

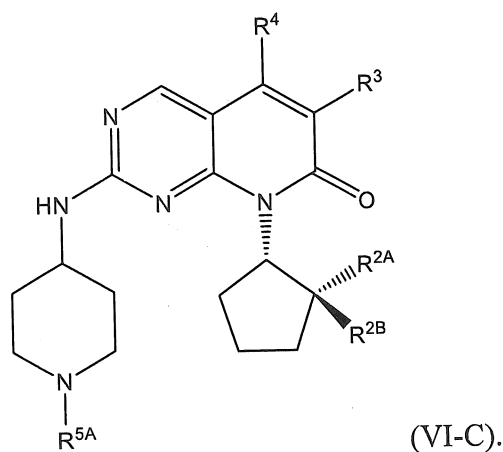
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có công thức (VI-A):



3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có công thức (VI-B):



4. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất có công thức (VI-C):



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R³ là C₁-C₂ floalkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R³ là CF₂H hoặc CH₂CF₂H.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁷ là CH₃.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^8 và R^9 độc lập là H hoặc CH_3 .

9. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và nhóm còn lại là CH_3 ; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là OH và nhóm còn lại là H; hoặc

một trong số R^{2A} và R^{2B} là H và nhóm còn lại là CH_3 ;

R^3 là CF_2H hoặc CH_2CF_2H ;

R^4 là H;

R^{5A} là SO_2R^7 ; và

R^7 là CH_3 .

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, là:

(+)-6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(-)-6-(2,2-difloetyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

6-(diflometyl)-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(-)-4-({6-(diflometyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpiiperidin-1-sulfonamit;

(+)-4-({6-(diflometyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpiiperidin-1-sulfonamit;

8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-6-(triflometyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

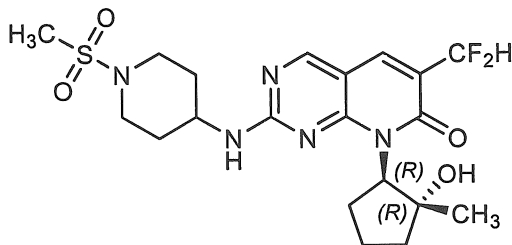
6-(diflometyl)-8-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-2-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on;

(-)-4-({6-(diflometyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit; hoặc

(+)-4-({6-(diflometyl)-8-[(1*R**,2*R**)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}amino)piperidin-1-sulfonamit.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối dược dụng của nó, là 6-(diflometyl)-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl]-2-[[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on.

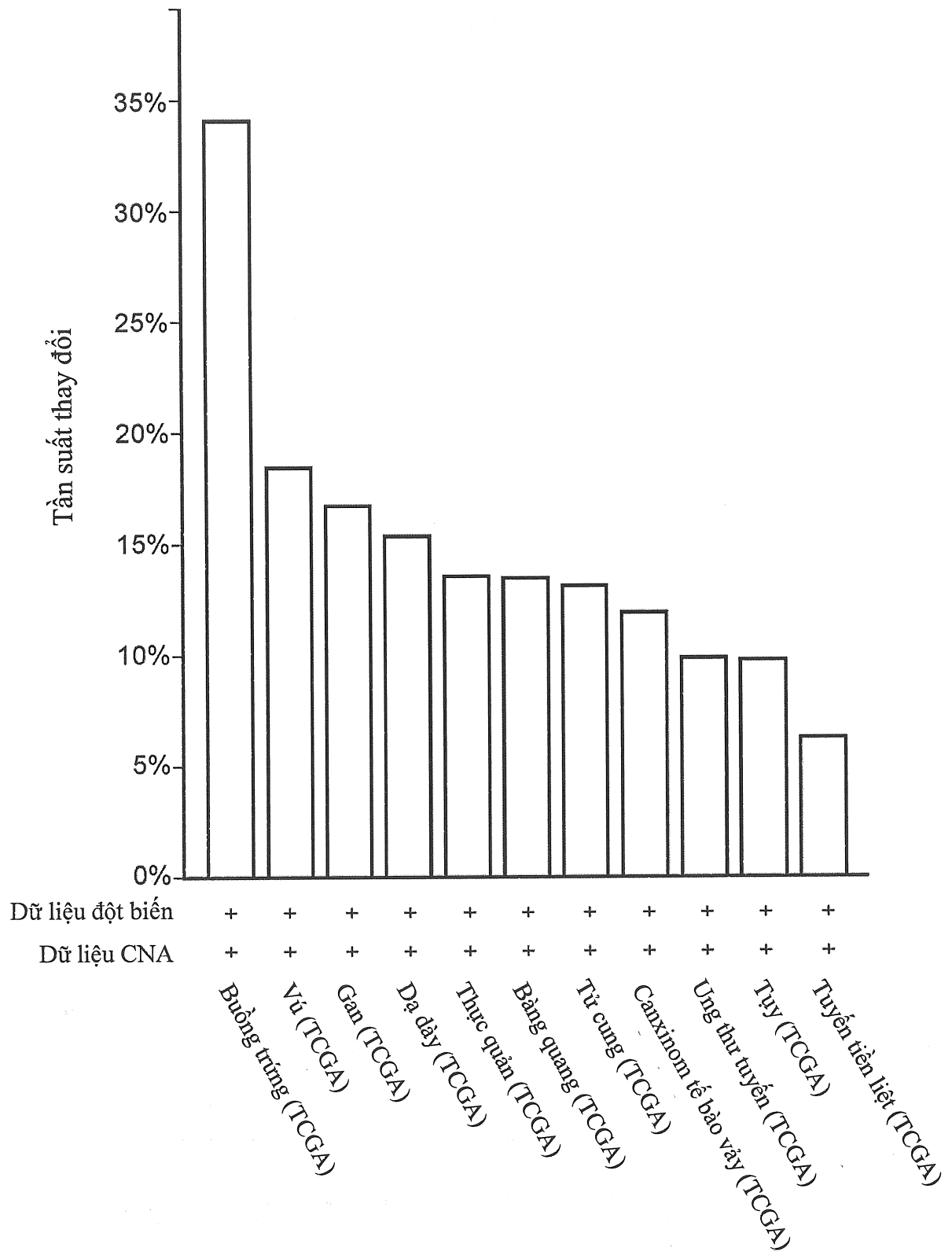
12. Hợp chất theo điểm 11 là :



13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

1/5

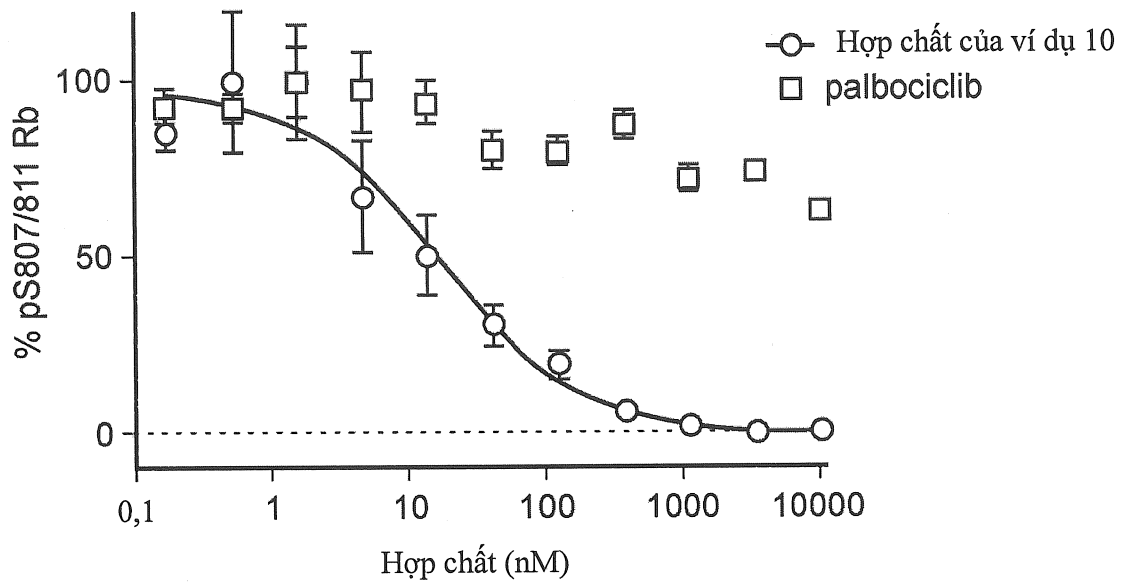
Hình 1



2/5

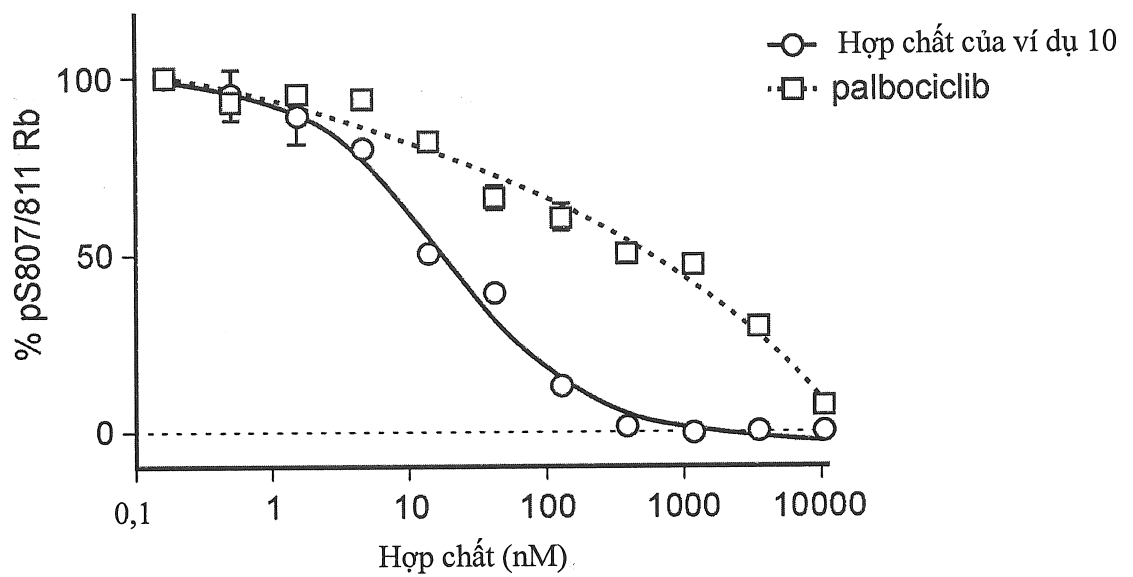
Hình 2A

OVCAR3 pRb



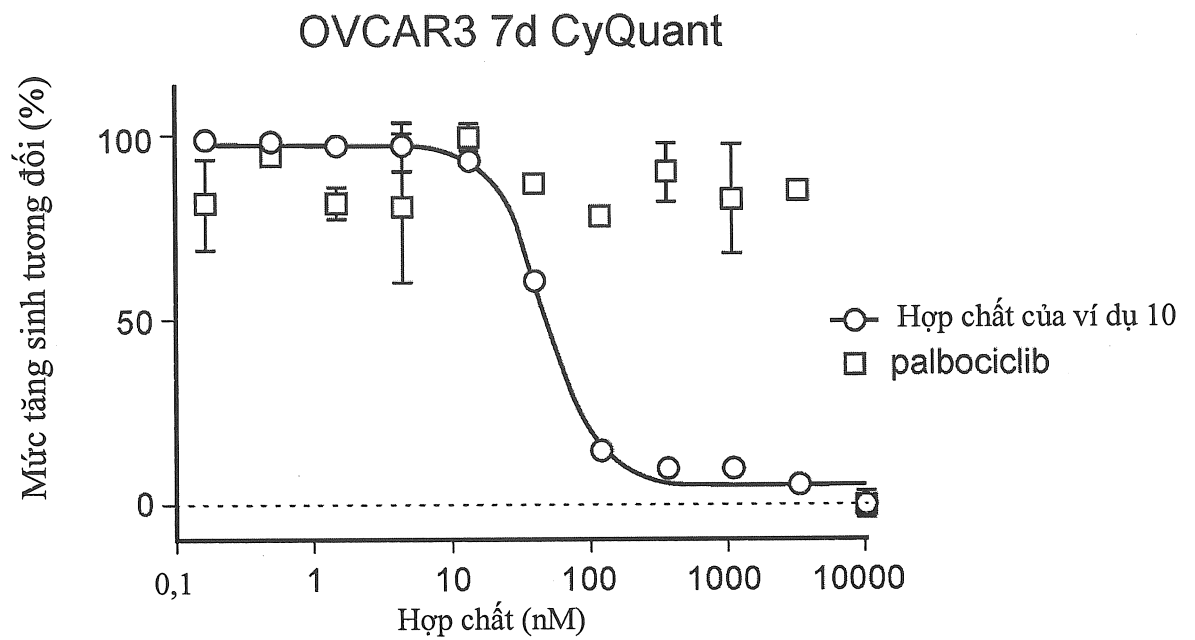
Hình 2B

HCC1806 pRb

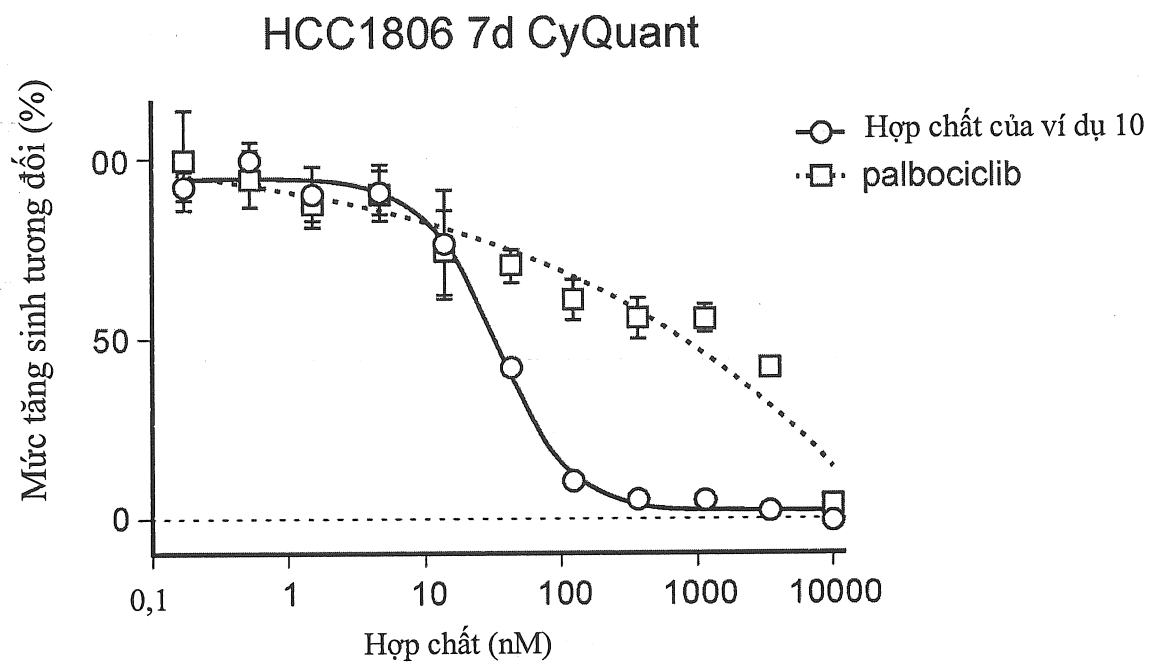


3/5

Hình 2C

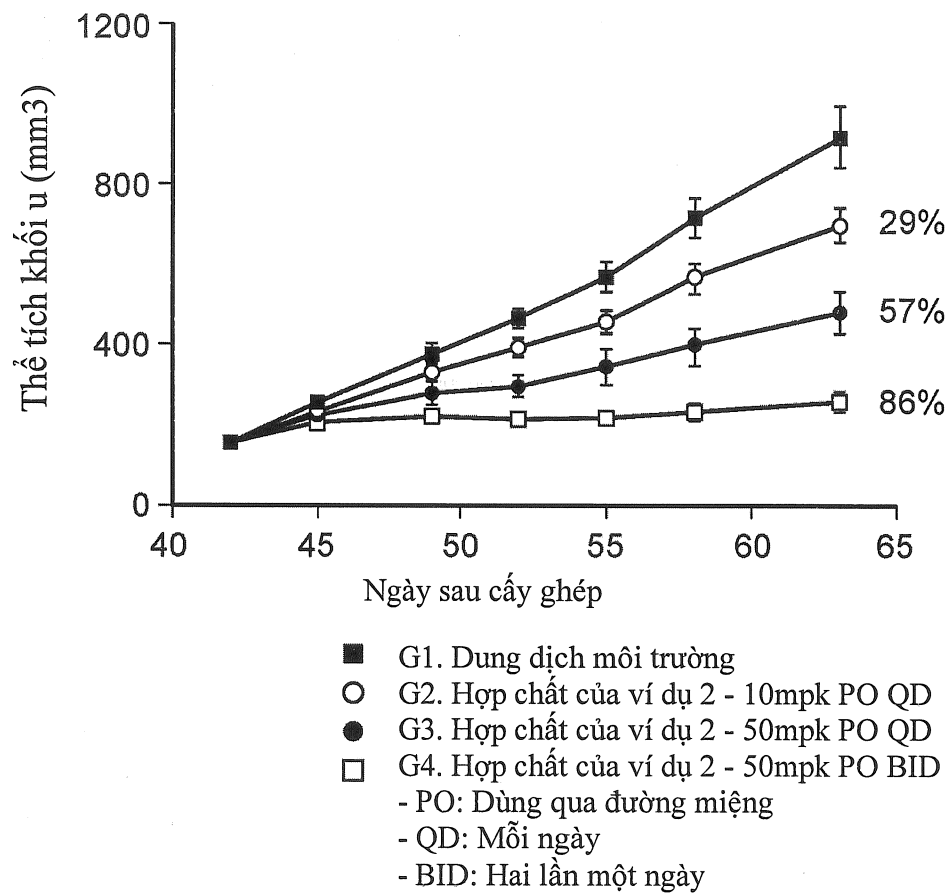


Hình 2D



Hình 3

Mức ức chế sự phát triển khối u OvCar3



5/5

Hình 4

Mức ức chế sự phát triển khối u HCC1806

