



(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)



1-0033298

(51)⁷ C07D 473/34; A61P 29/00; C07D
513/04; A61K 31/52; A61P 37/00

(13) B

(21) 1-2017-02587

(22) 28/06/2010

(62) 1-2012-00241

(86) PCT/US2010/040150 28/06/2010

(87) WO/2011/008487 20/01/2011

(30) 61/221,160 29/06/2009 US; 61/259,765 10/11/2009 US

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/09/2017 354A

(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America

(72) LI, Yun-Long (US); METCALF, Brian, W. (US); COMBS, Andrew, P. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDINON DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PHOSPHOINOSITIT
3-KINAZA VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất pyrimidinon dùng làm chất điều hòa hoạt tính của các enzym phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và hữu ích trong việc điều trị các căn bệnh liên quan đến hoạt tính của nhóm enzym PI3K, ví dụ, các rối loạn viêm, các rối loạn trên cơ sở miễn dịch, bệnh ung thư và các bệnh khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidinon điều biến hoạt tính của các enzym phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) và hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính của PI3K bao gồm, ví dụ, rối loạn viêm, rối loạn trên cơ sở miễn dịch, bệnh ung thư và các bệnh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các enzym phosphoinositit 3-kinaza (PI3K) thuộc một họ lớn của các enzym kinaza truyền tín hiệu qua lipid mà phosphoryl hóa phosphoinositit ở vị trí D3 trên vòng inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). Các PI3K được chia làm ba lớp (các lớp I, II và III) theo các cấu trúc, sự điều hòa và tính đặc hiệu cơ chất của chúng. Các PI3K lớp I, bao gồm PI3K α , PI3K β , PI3K γ và PI3K δ , là họ kinaza đặc hiệu kép với lipid và protein mà xúc tác phản ứng phosphoryl hóa của phosphatidylinosito-4,5-bisphosphat (PIP₂) tạo ra phosphatidylinosito-3,4,5-trisphosphat (PIP₃). PIP₃ có chức năng làm phần tử mang thông tin thứ hai điều khiển nhiều quy trình tế bào, bao gồm sự sinh trưởng, sự sống sót, sự dính và sự di cư. Cả bốn dạng đồng chức năng PI3K lớp I đều tồn tại dưới dạng heterodime được cấu thành từ cấu trúc dưới đơn vị xúc tác (p110) và cấu trúc dưới đơn vị điều hòa có quan hệ chặt chẽ mà điều khiển sự biểu hiện, sự hoạt hóa và sự định vị dưới cấp độ tế bào của chúng. PI3K α , PI3K β và PI3K δ liên kết với cấu trúc dưới đơn vị điều hòa đã biết là p85 và được hoạt hóa bởi yếu tố sinh trưởng và xytokin thông qua cơ chế phụ thuộc tyrosin kinaza (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), trong khi đó PI3K γ liên kết với hai cấu trúc dưới đơn vị điều hòa (p101 và p84) và sự hoạt hóa của nó được điều khiển bởi sự hoạt hóa của các thụ thể liên hợp với protein G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K α và PI3K β được biểu hiện ở khắp mọi nơi. Ngược lại, PI3K γ và PI3K δ được biểu hiện chủ yếu trong bạch cầu (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Sự phân bố trong mô khác nhau của các dạng đồng chức năng PI3K thể hiện chức năng sinh học riêng biệt của chúng. Sự tách bỏ di truyền của PI3K α hoặc PI3K β có thể dẫn tới gây chết phôi, cho thấy PI3K α và PI3K β có chức năng thiết yếu và không dư thừa, ít nhất là trong suốt quá trình phát triển (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Ngược lại, chuột thiếu enzym PI3K γ và PI3K δ có thể sống sót được, có thể sinh sản và có tuổi thọ bình thường mặc dù chúng có hệ miễn dịch thay đổi. Sự thiếu hụt enzym PI3K γ dẫn đến làm suy yếu sự huy động đại thực bào và bạch cầu trung tính tới vị trí viêm cũng như làm suy yếu sự hoạt hóa tế bào T (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Các chuột đột biến PI3K δ có các khiếm khuyết đặc trưng trong quá trình truyền tín hiệu tế bào B dẫn đến sự phát triển của tế bào B bị suy yếu và đáp ứng kháng thể giảm sau khi kích thích kháng nguyên (Clayton, et al., J. Exp. Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol. Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

Kiểu hình của chuột đột biến PI3K γ và PI3K δ cho thấy rằng các enzym này có thể đóng vai trò trong chứng viêm và các bệnh trên cơ sở miễn dịch khác và điều này được xác định trong các mẫu tiền lâm sàng. Chuột đột biến PI3K γ phần lớn được bảo vệ khỏi bệnh trong các mẫu chuột bị viêm khớp dạng thấp (Rheumatoid arthritis: RA) và hen (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur. J. Immunol., 2005, 35(4):1283-91). Ngoài ra, việc điều trị đối với các chuột kiểu đại bằng chất ức chế PI3K γ chọn lọc được chứng minh là làm giảm viêm cầu thận và kéo dài sự sống ở mẫu MRL-lpr của viêm thận luput toàn thân (SLE) và để ngăn chặn chứng viêm khớp và tổn thương trong các mẫu RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Tương tự, cả chuột đột biến PI3K δ và chuột kiểu đại được điều trị bằng chất ức chế chọn lọc đối với PI3K δ đã được chứng minh là làm giảm chứng viêm đường hô hấp dị ứng và sự đáp ứng quá mức ở các mẫu chuột bị hen (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65) và làm giảm bệnh trong mẫu RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

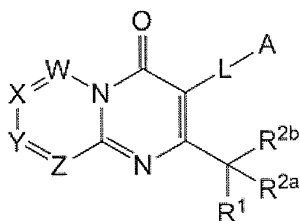
Bên cạnh vai trò hữu hiệu của chúng trong các bệnh viêm, cả bốn đồng dạng PI3K lớp I có thể đóng vai trò trong bệnh ung thư. Gen mã hóa p110 α thường bị đột biến trong các bệnh ung thư thông thường, bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt,

bệnh ung thư đại tràng và bệnh ung thư nội mạc tử cung (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr. Opin. Oncol. 2006, 18(1):77-82). Tám mươi phần trăm của các đột biến này được biểu hiện bởi một trong ba phần tử thể axit amin trong các miền xoắn hoặc miền kinaza của enzym và dẫn đến sự điều biến tăng đáng kể hoạt tính kinaza dẫn tới sự biến dạng gây ung thư trong mẫu nuôi cấy tế bào và trong mẫu động vật (Kang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006, 103(5):1475-9). Không có đột biến nào như vậy được xác định trong các đồng dạng của PI3K khác mặc dù có bằng chứng rằng chúng có thể góp phần vào sự phát triển và tiến triển của các khối u ác tính. Sự biểu hiện quá mức nhất quán của PI3K δ được quan sát được trong bệnh bạch cầu nguyên tủy bào cấp tính (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6) và các chất ức chế PI3K δ có thể ngăn chặn sự phát triển của các tế bào bạch cầu (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Sự biểu hiện gia tăng của PI3K γ được quan sát thấy trong bệnh bạch cầu bào tủy bào mạn tính (Hickey, et al., J. Biol. Chem. 2006, 281(5):2441-50). Những thay đổi về sự biểu hiện của PI3K β , PI3K γ và PI3K δ cũng được quan sát trong các bệnh ung thư não, bệnh ung thư đại tràng và bệnh ung thư bàng quang (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Ngoài ra, tất cả các dạng đồng chức năng này đã được chứng minh là gây ra bệnh ung thư trong môi trường nuôi cấy tế bào (Kang, et al., 2006).

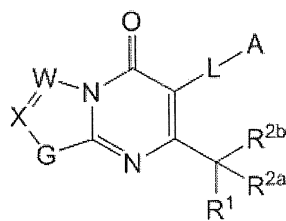
Do đó, các tác nhân mới hoặc cải tiến mà ức chế enzym kinaza như PI3K luôn cần thiết để phát triển các dược phẩm mới và có hiệu quả hơn nhằm tăng cường hoặc ức chế các quá trình miễn dịch và viêm (như các tác nhân ức chế miễn dịch trong cấy ghép cơ quan), cũng như các tác nhân để ngăn ngừa và điều trị các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh hen, bệnh tiểu đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh rối loạn tuyến giáp tự miễn, bệnh Alzheimer, bệnh viêm thận), các bệnh liên quan tới đáp ứng viêm quá mức (ví dụ, bệnh eczema), dị ứng, bệnh phổi, bệnh ung thư (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bạch cầu, bệnh ung thư đa tủy) và một số phản ứng miễn dịch (ví dụ, phát ban hoặc viêm da tiếp xúc hoặc tiêu chảy) do các phương pháp trị liệu khác gây ra. Các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này nhằm đáp ứng các nhu cầu này và các mục đích khác nữa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất, không kể những cái khác, hợp chất có công thức I hoặc II:



I



II

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các thành phần cấu tạo là như được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế mô tả hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng để điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều enzym kinaza (như enzym PI3K).

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của kinaza ở bệnh nhân.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng để điều trị các bệnh như bệnh trên cơ sở miễn dịch, bệnh ung thư và các bệnh về phổi ở bệnh nhân.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng để trị liệu.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức I hoặc II, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng để sản xuất thuốc để sử dụng trong trị liệu.

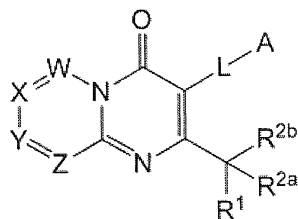
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1. Cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất nêu trong ví dụ 15, bước 5.

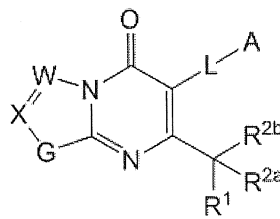
Fig.2. Mạng cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất nêu trong ví dụ 15, bước 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, không kể những cái khác, các hợp chất điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều enzym PI3K và hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị các bệnh khác nhau như các bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều enzym PI3K. Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức I hoặc II:



I



II

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là C₁₋₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d;

L không có mặt, hoặc L là (CR^{7a}R^{7b})_m, (CR^{7a}R^{7b})_pO(CR^{7a}R^{7b})_q, (CR^{7a}R^{7b})_pS(CR^{7a}R^{7b})_q, (CR^{7a}R^{7b})_pS(O)(CR^{7a}R^{7b})_q, (CR^{7a}R^{7b})_pS(O)₂(CR^{7a}R^{7b})_q, (CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q, (CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q,

$(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q$, $(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{C}(=\text{NR}^{7d})\text{NR}^{7c}(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q$, hoặc $(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_p\text{NR}^{7c}\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_q$;

W là N hoặc CR^3 ;

X là N hoặc CR^4 ;

Y là N hoặc CR^5 ;

Z là N hoặc CR^6 ;

G là O, S, hoặc NR^N ;

R^1 là OR^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$, NR^AR^B , $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{NR}^A\text{R}^B$, $\text{NR}^C\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$, $\text{NR}^C\text{C}(=\text{NR}^E)\text{NR}^A\text{R}^B$, $\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$, $\text{NR}^C\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^C\text{R}^A$, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(\text{C}_{1-4}\text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$;

R^{2a} và R^{2b} độc lập được chọn từ H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b2}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$;

hoặc R^{2a} và R^{2b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6}

alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} và S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R³, R⁴, R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} và S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

R^{7a} và R^{7b} độc lập được chọn từ H, halo, hoặc C₁₋₄ alkyl;

R^{7c} là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

R^{7d} là H, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{b5}, S(O)₂R^{b5}, C(O)R^{b5}, S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, hoặc C(O)NR^{c5}R^{d5};

R^A là heteroaryl, heteroxycloalkyl, heteroarylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ -(C₁₋₄ alkyl)_r-Cy¹, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^B và R^C độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E là H, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{b5} , $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, hoặc $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^N là H hoặc C_{1-4} alkyl;

Cy^1 là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$,

OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm hetero-xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(O)OR^{a5} , OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc hetero-xycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(O)OR^{a5} , OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$;

hoặc R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm hetero-xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(O)OR^{a5} , OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$;

R^e và R^f độc lập được chọn từ H, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{b5} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, C(O)R^{b5} , $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ và $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

m là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10;

p là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

q là 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

r là 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức II.

Theo một số phương án, A là C_{1-10} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ và $S(O)_2NR^cR^d$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$,

$$\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad \text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}, \quad \text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}, \quad \text{NR}^{\text{c}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad \text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}, \quad \text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}}, \\ \text{NR}^{\text{c}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}}, \text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}} \text{ và } \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}.$$

Theo một số phương án, A là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ halo-alkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, A là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, L không có mặt.

Theo một số phương án, L là $(CR^{7a}R^{7b})_m$, $(CR^{7a}R^{7b})_pO(CR^{7a}R^{7b})_q$,
 $(CR^{7a}R^{7b})_pS(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$,
 $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$,
 $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)O(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(=NR^{7d})NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, hoặc
 $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}S(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$.

Theo một số phương án, L là $(CR^{7a}R^{7b})_m$.

Theo một số phương án, W là N.

Theo một số phương án, W là CR^3 .

Theo một số phương án, X là N.

Theo một số phương án, X là CR^4 .

Theo một số phương án, Y là N.

Theo một số phương án, Y là CR^5 .

Theo một số phương án, Z là N.

Theo một số phương án, Z là CR^6 .

Theo một số phương án, không quá 2 trong số các nhóm W, X, Y, hoặc Z là N.

Theo một số phương án, không quá 3 trong số các nhóm W, X, Y, hoặc Z là N.

Theo một số phương án, một trong số các nhóm W và X là N.

Theo một số phương án, G là O.

Theo một số phương án, G là S.

Theo một số phương án, G là NR^N .

Theo một số phương án, R^1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử
thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r-Cy^1$, halo, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{2-6} \text{ alkenyl}$, $C_{2-6} \text{ alkynyl}$, C_{1-6}
haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$,
 $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$,

$\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}$.

Theo một số phương án, R^1 là $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$.

Theo một số phương án, $\text{R}^{2\text{a}}$ và $\text{R}^{2\text{b}}$ độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{NR}^{\text{c2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số các nhóm $\text{R}^{2\text{a}}$ và $\text{R}^{2\text{b}}$ phải H.

Theo một số phương án, R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$.

Theo một số phương án, R^3 là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b3}}$, $\text{NR}^{\text{c3}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^4 , R^5 và R^6 là H.

Theo một số phương án, mỗi nhóm $\text{R}^{7\text{a}}$, $\text{R}^{7\text{b}}$, $\text{R}^{7\text{c}}$ và $\text{R}^{7\text{d}}$ là H.

Theo một số phương án, R^{A} là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$.

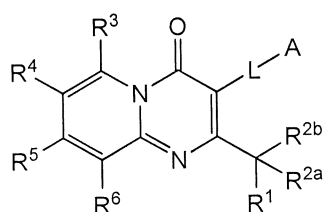
Theo một số phương án, R^B và R^C độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, A không phải là phenyl được thế ở vị trí số 4 bởi halogen.

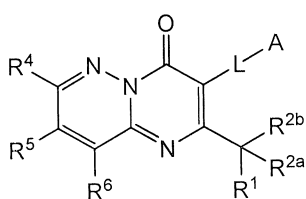
Theo một số phương án, r là 0.

Theo một số phương án, r là 1.

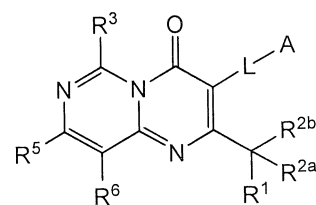
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb, hoặc IIc:



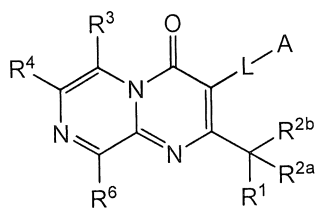
Ia



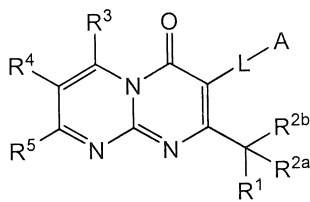
Ib



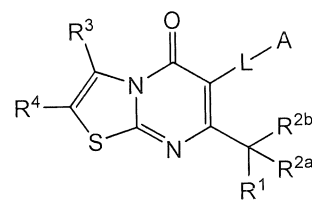
Ic



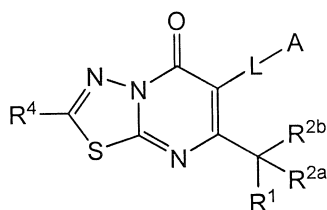
Id



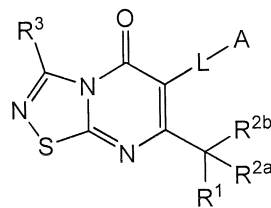
Ie



IIa

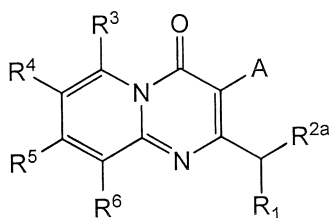


IIb

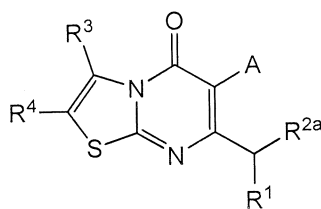


IIc.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức If hoặc IId:



If



IId.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId:

A là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d;

R¹ là OR^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, NR^AR^B, NR^CC(O)NR^AR^B, NR^CC(O)OR^A, NR^CC(=NR^E)NR^AR^B, NR^CS(O)₂R^A, NR^CS(O)₂NR^CR^A, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ -(C₁₋₄ alkyl)_r-Cy¹, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^{2a} là H, halo, OH, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a2},

SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A là heteroaryl, heteroxycloalkyl, heteroarylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B và R^C độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$,

$C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E là H, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{b5} , $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, hoặc $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl

và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$,
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

hoặc R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ và $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

R^{e} và R^{f} độc lập được chọn từ H, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{b5} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$ và $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy; và

r là 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I và Ia-If, khi A là 3-flophenyl; R^{2a} là H; R^3 là metyl; và R^4 , R^5 và R^6 là H; thì R^1 không phải là 4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I và Ia-If, khi A là 1,3-dioxolan-2-yl; R^{2a} , R^3 , R^4 và R^6 là H; thì R^1 không phải là 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I và Ia-If, trong đó R^1 không phải là nhóm pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I và Ia-If, R^1 không phải là nhóm piperidinyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ia.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ib.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ic.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Id.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ie.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức If.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IIa.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IIb.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IIc.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IId.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo-sulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là aryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl,

heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ haloalkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là phenyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo-sulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là pyridyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ haloalkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là heteroaryl 5 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, hoặc C₁₋₆ haloalkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R¹ là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ -(C₁₋₄ alkyl)_r-Cy¹, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R¹ là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ -(C₁₋₄ alkyl)_r-Cy¹, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1},

$$\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}, \text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}, \text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}, \text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}, \\ \text{NR}^{\text{cl}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}, \text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}} \text{ và } \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{d1}}.$$

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R¹ là purinyl tùy ý được thế bằng $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, hoặc S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-I_f, II và IIa-II_d, trong đó R¹ là OR^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, NR^AR^B, NR^CC(O)NR^AR^B, NR^CC(O)OR^A, NR^CC(=NR^E)NR^AR^B, NR^CS(O)₂R^A, hoặc NR^CS(O)₂NR^CR^A.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^1 là $NR^A R^B$.

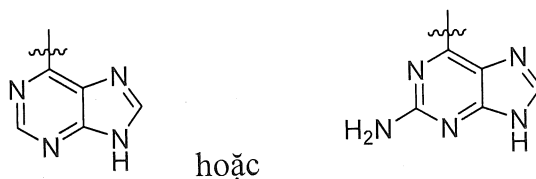
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^A là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^A là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} và S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

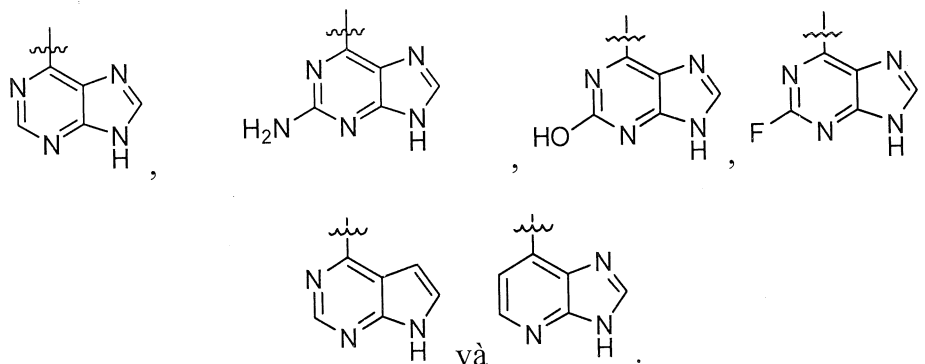
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^A là purinyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , C(O)R^{b1} , $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, C(O)OR^{a1} , OC(O)R^{b1} , $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, S(O)R^{b1} , $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^A là purinyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^f\text{)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^A là nhóm có công thức sau:



Theo một số phương án, R^A được chọn từ nhóm có công thức sau:



Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^A là heteroaryl hai vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r\text{-Cy}^1$, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , C(O)R^{b1} , $\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, C(O)OR^{a1} ,

OC(O)R^{b1} , $\text{OC(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)OR}^{a1}$, $\text{NR}^{c1}\text{C(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$, $\text{NR}^{c1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, S(O)R^{b1} , $\text{S(O)NR}^{c1}\text{R}^{d1}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b1}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IIId, trong đó R^B và R^C độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IIId, mỗi nhóm R^B và R^C là H.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IIId, trong đó R^{2a} là H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IIId, trong đó R^{2a} là halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , C(O)R^{b2} , $\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, C(O)OR^{a2} , OC(O)R^{b2} , $\text{OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(=NR}^e\text{)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{a2}$, $\text{NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$, $\text{NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, S(O)R^{b2} , $\text{S(O)NR}^{c2}\text{R}^{d2}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b2}$ và $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{d2}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IIId, trong đó R^{2a} là H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IIId, trong đó R^{2a} là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^{2a} là metyl hoặc etyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^3 là halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^3 là H, halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ hoặc C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^3 là metyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl.

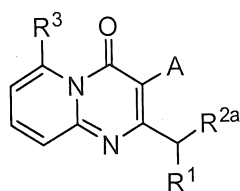
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó mỗi nhóm R^4 , R^5 và R^6 là H.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^4 là H.

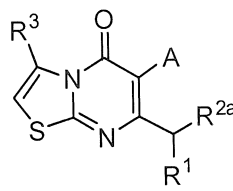
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^5 là H.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức I, Ia-If, II và IIa-IId, trong đó R^6 là H.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Ig hoặc IIe:



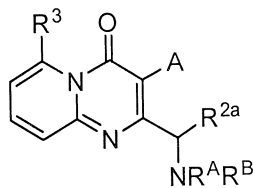
Ig



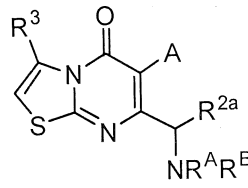
IIe.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ig và IIe, trong đó R^1 là theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên đây đối với R^1 .

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ih hoặc IIf:



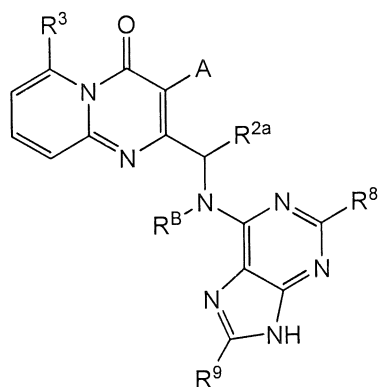
Ih



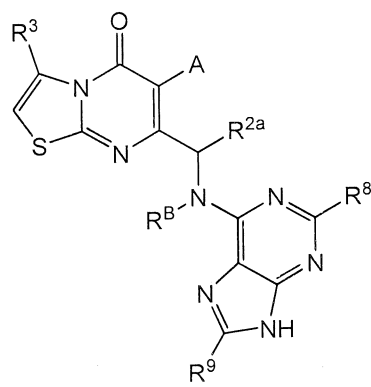
IIf.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ih và IIf, R^A là theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên đây đối với R^A .

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Ii hoặc IIg:



IIi



IIg.

trong đó R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

Theo một số phương án, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ và $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

Theo một số phương án, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ig-IIi và IIe-IIg, trong đó A là theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên đây đối với A.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ig-IIi và IIe-IIg, trong đó R^3 là theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên đây đối với R^3 .

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ig-IIi và IIe-IIg, trong đó R^{2a} là theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên đây đối với R^{2a} .

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ig-IIi và IIe-IIg, trong đó R^B là theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã nêu trên đây đối với R^B .

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức If hoặc IId, trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN và OR^a;

R¹ là NR^AR^B hoặc heteroaryl; trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN và OR^{a1};

R^{2a} là C₁₋₆ alkyl;

R³, R⁴, R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO₂, OR^{a3} và C₁₋₆ alkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^A là heteroaryl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, CN, OR^{a1} và NR^{c1}R^{d1};

R^B là H;

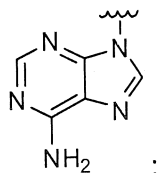
mỗi R^a độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^{a1}, R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo; và

mỗi R^{a3} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức If hoặc IId, trong đó:

A là phenyl, heteroaryl 5 cạnh hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, CN và OR^a;

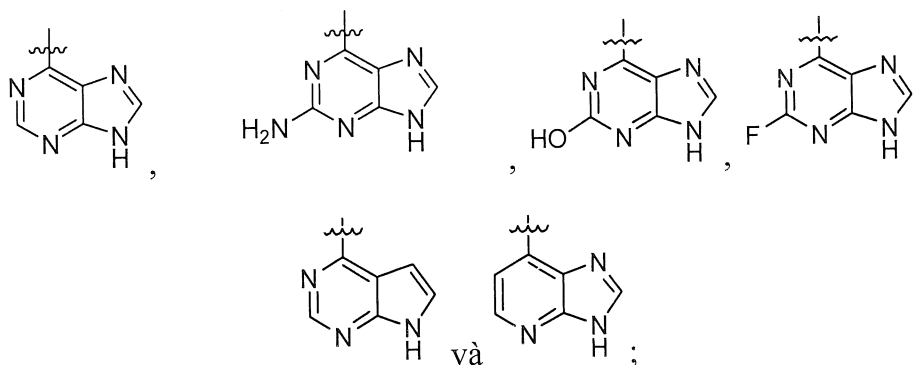


R¹ là NR^AR^B hoặc ;

R^{2a} là C₁₋₆ alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2 , OR^{a3} và C_{1-6} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^A được chọn từ nhóm có công thức sau:



R^B là H;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl; và

mỗi R^{a3} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo.

Cũng hiểu được rằng, một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được mô tả trong các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất dưới dạng kết hợp thành một phương án riêng lẻ. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, mà để ngắn gọn, được mô tả trong một phương án riêng lẻ, có thể cũng được đề xuất riêng lẻ hoặc dưới dạng kết hợp thay thế thích hợp bất kỳ.

Ở các chỗ khác nhau trong bản mô tả sáng chế này, các phần tử thế liên kết được mô tả. Đặc biệt là, sáng chế dự định rằng mỗi phần tử thế liên kết bao gồm cả các dạng thuận và dạng nghịch của phần tử thế liên kết. Ví dụ, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ _n- bao gồm cả dạng $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ _n- và $-(\text{CR}'\text{R}'')$ _n NR -. Trong trường hợp cấu trúc rõ ràng cần một nhóm liên kết, thì các biến thể liên kết Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc này cần nhóm liên kết và định nghĩa nhóm Markush cho biến thể đó liệt kê “alkyl” hoặc “aryl” thì có thể hiểu rằng “alkyl” hoặc “aryl” lần lượt là nhóm alkylen hoặc nhóm arylen liên kết.

Thuật ngữ “n cạnh” trong đó n là số nguyên thường dùng để chỉ số nguyên tử tạo vòng trong gốc, trong đó số nguyên tử tạo vòng này là n. Ví dụ, piperidinyl là một ví dụ về vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh, pyrazolyl là một ví dụ về vòng heteroaryl 5 cạnh, pyridyl là một ví dụ về vòng heteroaryl 6 cạnh và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là một ví dụ về nhóm xycloalkyl 10 cạnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl), pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, sec-pentyl, neopentyl) và các nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể chứa 1 đến khoảng 20, 2 đến khoảng 20, 1 đến khoảng 10, 1 đến khoảng 8, 1 đến khoảng 6, 1 đến khoảng 4, hoặc 1 đến khoảng 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkenyl” dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, xyclohexenyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkynyl” dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thế halogen. Ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “halosulfanyl” dùng để chỉ nhóm lưu huỳnh có một hoặc nhiều phần tử thế halogen. Ví dụ về các nhóm halosulfanyl bao gồm các nhóm pentahalosulfanyl như SF₅.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “aryl” dùng để chỉ các hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp) như, ví dụ, phenyl, naphtyl, antraxenyl, phenantrenyl, indanyl, indenyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm aryl có từ 6 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “xycloalkyl” dùng để chỉ hydrocacbon vòng không thơm bao gồm nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được tạo vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm nhóm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp) và vòng xoắn. Các nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido. Nhóm xycloalkyl cũng bao gồm xycloalkyliden. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, adamantyl và các nhóm tương tự. Cũng được bao gồm trong định nghĩa về xycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được dung hợp (tức là, có liên kết chung) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm dung hợp có thể được liên kết nhờ nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng trên vòng thơm dung hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroaryl” dùng để chỉ dị vòng thơm có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Các nhóm heteroaryl bao gồm hệ một vòng và nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp). Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl và các nhóm tương tự. Ví dụ về các nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, purinyl, indolyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nguyên tử N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể được thế bằng oxo. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon và theo các phương án khác là 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa 3 đến khoảng 14, 4 đến khoảng 14, 9 đến khoảng 10, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến khoảng 4, 1 đến khoảng 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroxycloalkyl” dùng để chỉ các dị vòng không thơm có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tạo vòng như nguyên tử O, N, hoặc S. Các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm hệ một vòng và nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp) cũng như vòng xoắn. Ví dụ về các nhóm “heteroxycloalkyl” bao gồm morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxan, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl và các nhóm tương tự. Các nguyên tử cacbon và các nguyên tử khác loại tạo vòng trong nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido. Cũng được bao gồm trong định nghĩa về heteroxycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm được dung hợp (tức là, có liên kết chung) với vòng dị vòng không thơm, ví dụ, các dẫn xuất dị vòng của phtalimidyl, naphtalimidyl và benzo. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được liên kết nhờ nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm dung hợp có thể được liên kết nhờ nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng trên vòng thơm dung hợp. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl này chứa 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon và theo các phương án khác là 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 3 đến khoảng 14, 4 đến khoảng 14, 3 đến khoảng 7, hoặc 5 đến khoảng 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến khoảng 4, 1 đến khoảng 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl này chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi hoặc liên kết ba. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl này chứa từ 0 đến 2 liên kết đôi hoặc liên kết ba.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “halo” hoặc “halogen” bao gồm flo, clo, brom và iot.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “arylalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng aryl và “xycloalkylalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng xycloalkyl. Ví dụ về nhóm arylalkyl là benzyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “heteroarylalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng heteroaryl và “heteroxycloalkylalkyl” dùng để chỉ alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “amino” dùng để chỉ NH_2 .

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkoxy” dùng để chỉ nhóm $-\text{O-alkyl}$. Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), t-butoxy và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “haloalkoxy” dùng để chỉ nhóm $-\text{O-(haloalkyl)}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkylthio” dùng để chỉ nhóm $-\text{S-alkyl}$. Ví dụ về các nhóm alkylthio bao gồm meththio, etylthio, propylthio (ví dụ, n-propylthio và isopropylthio) và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “alkylamino” dùng để chỉ nhóm $-\text{NH-alkyl}$. Ví dụ về các nhóm alkylamino bao gồm metylamino, etylamino, propylamino (ví dụ, n-propylamino và isopropylamino) và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “di(alkyl)amino” dùng để chỉ nhóm $-\text{N(alkyl)}_2$. Ví dụ về nhóm di(alkyl)amino bao gồm dimethylamino, diethylamino, dipropylamino (ví dụ, di(n-propyl)amino và di(isopropyl)amino) và các nhóm tương tự.

Cũng nên hiểu rằng một số dấu hiệu nhất định của sáng chế, mà để rõ ràng, được mô tả trong các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất ở dạng kết hợp trong một phương án đơn lẻ. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, mà để ngắn gọn, được mô tả trong một phương án đơn lẻ, cũng có thể được đề xuất một cách riêng biệt hoặc dưới dạng kết hợp thay thế thích hợp bất kỳ.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể bất đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, thuộc phạm vi của sáng chế trừ khi có quy định khác. Hợp chất theo sáng chế chứa các nguyên tử cacbon bất đối xứng được thế có thể được tách dưới dạng quang hoạt hoặc dạng racemic. Phương pháp điều chế dạng quang hoạt từ các nguyên liệu ban đầu không quang hoạt được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, như là

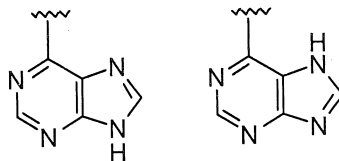
bằng cách phân giải các hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều đồng phân hình học của olefin, các liên kết đôi C=N và các dạng tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây và tất cả các chất đồng phân ổn định này được dự tính thuộc phạm vi của sáng chế. Các chất đồng phân hình học dạng cis và trans của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc dưới dạng chất đồng phân được tách riêng.

Sự phân giải của hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được tiến hành bằng phương pháp bất kỳ trong số rất nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Phương pháp lấy làm ví dụ bao gồm phương pháp tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải bất đối, là axit hữu cơ tạo muối quang hoạt. Các tác nhân phân giải thích hợp cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn là, ví dụ, axit quang hoạt, như dạng D và L của axit tartric, axit diaxetyltartric, axit dibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit amphorsulfonic quang hoạt khác nhau như axit β -camphorsulfonic. Các tác nhân phân giải khác thích hợp cho các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng đồng phân lập thể tinh khiết của α -methylbenzylamin (ví dụ, dạng S và R, hoặc dạng đồng phân không đối quang tinh khiết), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan và các chất tương tự.

Sự phân giải hỗn hợp raxemic cũng có thể được tiến hành bằng cách rửa giải trên cột được nhồi sẵn tác nhân phân giải quang hoạt (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Hợp phân dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hỗn biến. Các dạng hỗn biến thu được từ phản ứng hoán vị liên kết đơn bằng liên kết đôi liên kề cùng với phản ứng chuyển vị proton đồng thời. Các dạng hỗn biến bao gồm các chất hỗn biến di biến proton, là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng một công thức thực nghiệm và tổng điện tích. Ví dụ về các chất hỗn biến di biến proton bao gồm cặp xeton – enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam – lactim, cặp enamin – imin và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí trên hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H- 1,2,4-triazol, 1H- và 2H-isoindol và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗn biến có thể ở trạng thái cân bằng hoặc bị chặn

không gian thành một dạng bằng cách thay thế thích hợp. Ví dụ, purin bao gồm dạng hõ biến 9H và 7H:



Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm cả hai dạng hõ biến 9H và 7H.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có mặt trong các hợp chất trung gian hoặc hợp chất cuối cùng. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số hiệu nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “hợp chất” có nghĩa là bao gồm tất cả các đồng phân lập thể, các đồng phân hình học, các chất hõ biến và các chất đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Các hợp chất ở đây được xác định theo tên hoặc cấu trúc dưới một dạng hõ biến cụ thể được dự tính là bao gồm các dạng hõ biến khác trừ khi có quy định khác.

Tất cả các hợp chất và muối được dụng của nó, có thể được phát hiện cùng với các chất khác như nước và dung môi (ví dụ, hydrat và solvat) hoặc có thể được tách riêng.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản là được tách riêng. Thuật ngữ “về cơ bản là được tách riêng” có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc gần như hoàn toàn khỏi môi trường mà nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Việc tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, các hợp phần được làm giàu trong hợp chất theo sáng chế. Việc tách gần như hoàn toàn có thể bao gồm các hợp phần chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% khối lượng của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng. Các phương pháp tách riêng các hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ "được dụng" được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều, trong phạm vi đánh giá của chuyên gia y tế, thích hợp để

sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc hại, kích thích, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ có ích/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả, các thuật ngữ “nhiệt độ môi trường” và “nhiệt độ trong phòng” được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này và nhìn chung dùng để chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, là khoảng nhiệt độ ở trong phòng tiến hành phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến 30°C.

Sáng chế còn bao gồm muối được dụng của hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng trong bản mô tả, "muối được dụng" dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ hiện tại sang dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối khoáng hoặc muối của axit hữu cơ của gốc bazơ như amin; các muối hữu cơ hoặc muối kiềm của các gốc axit như các axit cacboxylic; và các muối tương tự. Các muối được dụng theo sáng chế bao gồm muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc. Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ theo phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với một lượng theo hệ số tỷ lệ của axit hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; nhìn chung, các môi trường không có nước như ete, etyl axetat, các loại rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, trang 1418 và tài liệu Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo con đường bất kỳ trong số rất nhiều con đường tổng hợp có thể có.

Các phản ứng điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể về cơ bản là không phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (chất phản ứng), hợp chất trung gian, hoặc sản phẩm ở nhiệt độ mà tại đó phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng này có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

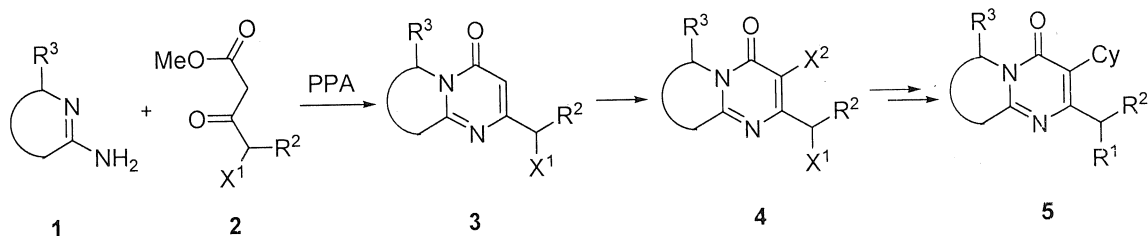
Quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ của các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và khử bảo vệ và sự lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu của T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phản ứng có thể được giám sát theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được giám sát bằng phương pháp quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, phương pháp đo quang phổ (ví dụ, UV nhìn thấy), khối phổ, hoặc bằng phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng cao áp (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

Phương pháp tổng hợp lấy làm ví dụ để điều chế hợp chất theo sáng chế được đề xuất trong các sơ đồ dưới đây. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình tổng hợp thông thường được thể hiện trong sơ đồ 1. Các hợp chất heteroaryl có công thức 1 có thể phản ứng với hợp chất 4-halo-3-oxo-pentanoat có công thức 2 với sự có mặt của axit polyphosphoric (PPA) để tạo ra hợp chất có công thức 3 thông qua phản ứng ngưng tụ vòng. Các hợp chất này có thể phải trải qua phản ứng halogen hóa trong điều kiện thích hợp, để tạo ra hợp chất được halogen hóa có công thức 4. Hợp chất có công thức 4 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 5 thông qua sự biến đổi bất kỳ thứ tự của các bước. X^1 có thể được thay thế bởi azit, amin hoặc nhóm dị vòng thông qua phản ứng chuyển

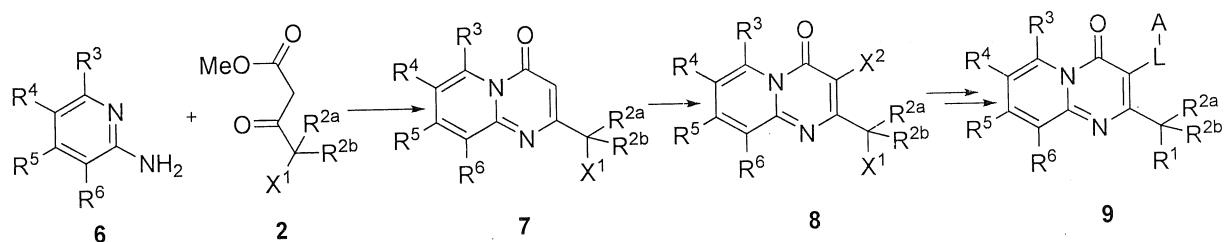
vị S_N2 và cuối cùng được chuyển hóa thành nhóm R^1 . X^2 có thể được chuyển hóa thành gốc vòng mong muốn (Cy) thông qua phản ứng liên hợp chéo chuẩn bất kỳ, đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách sử dụng dẫn xuất của axit boronic của gốc vòng mong muốn.

Sơ đồ 1



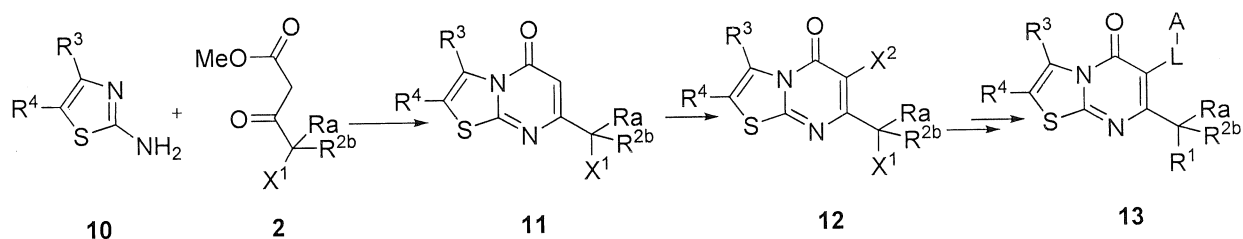
Như được thể hiện trong sơ đồ 2, hợp chất pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cho aminopyrimidin có công thức 6 phản ứng ngưng tụ vòng với β -xeto este có công thức 2. Phản ứng halogen hóa hợp chất pyridopyrimidinon có công thức 7 thu được trong điều kiện thích hợp (như NBS hoặc brom) tạo ra hợp chất có công thức 8. Hợp chất có công thức 8 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 9 thông qua phản ứng thế S_N2 của X^1 bởi R^1 dị vòng, tiếp theo là phản ứng liên hợp của X^2 với gốc L-A (như phản ứng liên hợp Negishi của chất phản ứng kẽm hữu cơ; phản ứng liên hợp Suzuki hoặc Stille tương ứng của axit arylboronic hoặc arylstan). Theo cách khác, X^1 có thể được thay thế bởi amin hoặc azit mà có thể được khử thành amin. Sau đó, amin này có thể được đưa vào phản ứng liên hợp với gốc R^1 thu được các hợp chất có công thức 9.

Sơ đồ 2



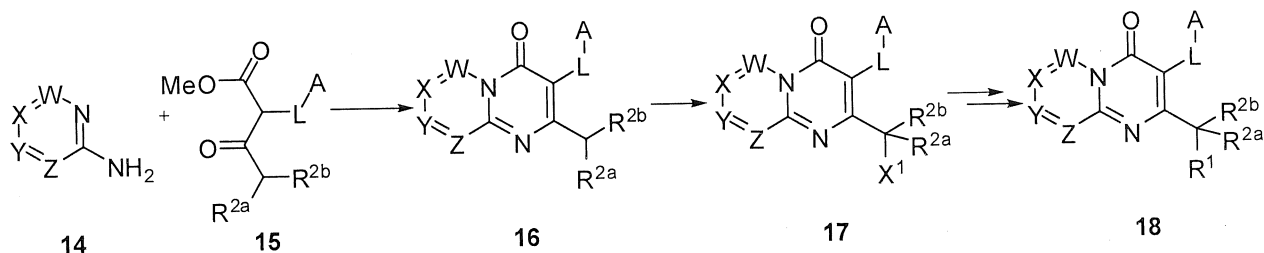
Hợp chất thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 3. Cho 2-aminothiazol có công thức 10 ngưng tụ với β -xeto este có công thức 2 để tạo ra thiazolopyrimidinon có công thức 11. Hợp chất có công thức 11 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 13 thông qua sự biến đổi bất kỳ thứ tự của các bước nêu trên.

Sơ đồ 3



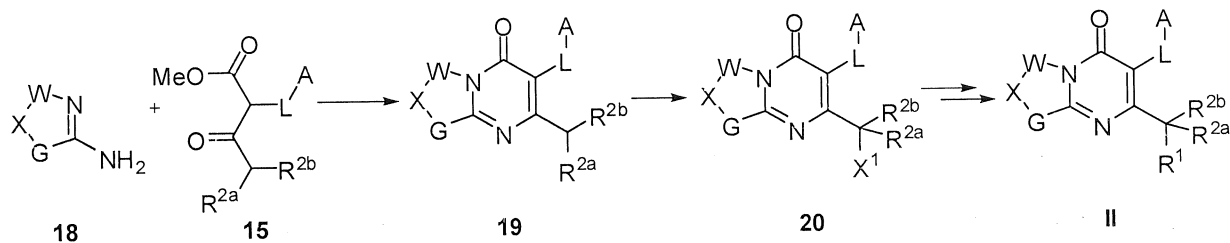
Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách cho dị vòng amino có công thức 14 phản ứng với β-xeto este được thế ở vị trí α có công thức 15 được thể hiện trong sơ đồ 4. Sau đó, dẫn xuất của phản ứng ngưng tụ vòng có công thức 16 có thể trải qua phản ứng halogen hóa (như NBS hoặc brom) hoặc phản ứng oxy hóa (như SeO₂) để tương ứng tạo ra hợp chất halogen có công thức 17 (X¹ = halogen), hoặc hợp chất rượu có công thức 17 (X = OH). Sau đó, hợp chất có công thức 17 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 18 thông qua sự biến đổi bất kỳ thứ tự của các bước. X¹ có thể được liên hợp trực tiếp với dị vòng trong điều kiện liên hợp chéo bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (như điều kiện liên hợp chéo Buchwald-Hartwig) hoặc được chuyển hóa thành halogen, tiếp đó sản phẩm này có thể được liên hợp với dị vòng thông qua phản ứng thế S_N2.

Sơ đồ 4



Các hợp chất có công thức II theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ 5. Cho dị vòng amino có công thức 19 ngưng tụ với β-xeton este được thế ở vị trí α có công thức 15 để tạo ra hợp chất có công thức 20. Hợp chất có công thức 20 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức II thông qua sự biến đổi bất kỳ các bước nêu trên.

Sơ đồ 5



Cần lưu ý rằng trong tất cả các sơ đồ được mô tả ở đây, nếu có các nhóm chức có mặt trong nhóm thế, thì có thể thực hiện việc cải biến thêm nếu thích hợp và nếu muốn. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để tạo ra nhóm amit; axit cacboxylic có thể được chuyển hóa thành este, mà tiếp theo có thể được khử thành rượu, tiếp theo nữa có thể được cải biến thêm. Trong ví dụ khác, nhóm OH có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển linh động hơn như mesylat, mà theo đó là thích hợp cho phản ứng thế ái nhân, như bởi CN. Ngoài ra, nhóm OH có thể trải qua các điều kiện phản ứng Mitsunobu với phenol, hoặc rượu heteroaryl, để tạo ra hợp chất ete aryl hoặc heteroaryl. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết các cải biến thêm khác.

Cần lưu ý thêm rằng các thứ tự phản ứng được mô tả ở trên có thể được cải biến để thích hợp với các phân tử đích khác nhau. Ví dụ, axit Cy-boronic có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức 4 để trước hết tạo ra sản phẩm Suzuki. Sau đó, nhóm X¹ trong sản phẩm Suzuki này có thể còn được tạo chức bằng chất phản ứng ái nhân như azit hoặc amin dị vòng.

Phương pháp

Các hợp chất theo sáng chế có thể điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều kinaza khác nhau bao gồm, ví dụ, phosphoinositit 3-kinaza (PI3K). Thuật ngữ “điều biến” dùng để chỉ khả năng làm tăng hoặc làm giảm hoạt tính của một hoặc nhiều thành viên trong họ enzym PI3K. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều biến PI3K bằng cách cho PI3K tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm bất kỳ được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể hoạt động như các chất ức chế của một hoặc nhiều PI3K. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều biến hoạt tính của PI3K trong cá thể

cần điều biến thụ thể bằng cách sử dụng lượng điều biến của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, quá trình điều biến là quá trình ức chế.

Cho rằng sự tồn tại và sinh trưởng của tế bào ung thư bị ảnh hưởng bởi nhiều quá trình truyền tín hiệu, sáng chế hữu ích cho việc điều trị các tình trạng bệnh đặc trưng bởi thể đột biến kinaza kháng thuốc. Ngoài ra, các chất ức chế kinaza khác nhau, thể hiện các ưu thế khác nhau ở các kinaza mà chúng điều biến hoạt tính, có thể được sử dụng dưới dạng kết hợp. Phương pháp này có thể mang lại hiệu quả cao trong việc điều trị các tình trạng bệnh bằng cách nhắm tới các quá trình truyền tín hiệu, làm giảm khả năng kháng thuốc có thể tăng lên trong tế bào và làm giảm độc tính trong các quá trình điều trị bệnh.

Các kinaza mà các hợp chất theo sáng chế gắn vào và/hoặc điều biến (ví dụ, ức chế) bao gồm thành viên bất kỳ thuộc họ PI3K. Theo một số phương án, PI3K là PI3K α , PI3K β , PI3K γ , hoặc PI3K δ . Theo một số phương án, PI3K là PI3K γ hoặc PI3K δ . Theo một số phương án, PI3K là PI3K γ . Theo một số phương án, PI3K là PI3K δ . Theo một số phương án, PI3K bao gồm đột biến. Đột biến có thể là sự thay thế một axit amin bằng một axit amin khác, hoặc làm khuyết một hoặc nhiều axit amin. Theo một số phương án, đột biến này có thể có mặt trong miền kinaza của PI3K.

Theo một số phương án, nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế được sử dụng để ức chế hoạt tính của một kinaza (ví dụ, PI3K γ hoặc PI3K δ).

Theo một số phương án, nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế được sử dụng để ức chế nhiều hơn một kinaza, như ít nhất là hai kinaza (ví dụ, PI3K γ và PI3K δ).

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng dưới dạng kết hợp với chất ức chế kinaza khác để ức chế hoạt tính của một kinaza (ví dụ, PI3K γ hoặc PI3K δ).

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng dưới dạng kết hợp với chất ức chế kinaza khác để ức chế hoạt tính của nhiều hơn một kinaza (ví dụ, PI3K γ hoặc PI3K δ), như ít nhất là hai kinaza.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tính chọn lọc. Thuật ngữ “chọn lọc” có nghĩa là hợp chất gắn kết với hoặc ức chế kinaza lần lượt có ái lực lớn hơn hoặc hiệu lực lớn hơn so với ít nhất một kinaza khác. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các

chất ức chế chọn lọc đối với PI3K γ hoặc PI3K δ hơn là đối với PI3K α và/hoặc PI3K β . Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với PI3K δ (ví dụ, hơn là đối với PI3K α , PI3K β và PI3K γ). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế chọn lọc đối với PI3K γ (ví dụ, hơn là đối với PI3K α , PI3K β và PI3K δ). Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể ít nhất gấp khoảng 2 lần, 5 lần, 10 lần, ít nhất gấp khoảng 20 lần, ít nhất gấp khoảng 50 lần, ít nhất gấp khoảng 100 lần, ít nhất gấp khoảng 200 lần, ít nhất gấp khoảng 500 lần hoặc ít nhất gấp khoảng 1000 lần. Độ chọn lọc có thể được đo bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, độ chọn lọc có thể được kiểm tra ở nồng độ ATP K_m của mỗi enzym. Theo một số phương án, độ chọn lọc của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng thử nghiệm tế bào liên quan đến hoạt tính PI3K kinaza cụ thể.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến kinaza (như PI3K) cho cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách cho cá thể cần điều trị này dùng một lượng hay một liều hữu hiệu để trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất này. Bệnh liên quan đến enzym PI3K có thể bao gồm bệnh, rối loạn hay tình trạng bệnh bất kỳ liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp tới sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PI3K, bao gồm mức độ biểu hiện quá mức và/hoặc mức độ hoạt tính bất thường. Theo một số phương án, bệnh có thể liên quan đến Akt (protein kinaza B), đích rapamycin ở động vật có vú (mTOR), hoặc kinaza phụ thuộc phosphoinositit 1 (PDK1). Theo một số phương án, bệnh liên quan đến mTOR có thể là viêm, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh vảy nến, chứng tái phát hẹp), chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính, bệnh rối loạn xương, bệnh viêm tụy, bệnh tạo mạch, bệnh vồng mạc do tiểu đường, bệnh viêm khớp, bệnh rối loạn miễn dịch, bệnh về thận, hoặc bệnh ung thư. Bệnh liên quan đến PI3K còn có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà có thể được ngăn ngừa, cải thiện, hoặc chữa khỏi bằng cách điều biến hoạt tính của PI3K. Theo một số phương án, bệnh được đặc trưng bởi hoạt tính bất thường của PI3K. Theo một số phương án, bệnh được đặc trưng bởi PI3K đột biến. Theo một số phương án, đột biến có thể có mặt trong miền kinaza của PI3K.

Ví dụ về bệnh liên quan đến PI3K bao gồm bệnh trên cơ sở miễn dịch liên quan đến hệ thống bao gồm, ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm cầu thận, bệnh luput hoặc chứng viêm liên quan đến bệnh bất kỳ ở trên.

Các ví dụ khác về bệnh liên quan đến PI3K bao gồm bệnh ung thư như ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư não, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, hoặc bệnh ung thư máu.

Theo một số phương án, bệnh ung thư máu là bệnh bạch cầu nguyên thủy bào cấp tính (AML) hoặc bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML) hoặc bệnh u lympho tế bào B.

Các ví dụ khác về bệnh liên quan đến PI3K bao gồm bệnh về phổi như tổn thương phổi cấp tính (ALI) và hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS).

Các ví dụ khác về các bệnh liên quan đến PI3K bao gồm viêm xương khớp, chứng tái phát hẹp, bệnh xơ vữa động mạch, rối loạn về xương, bệnh viêm khớp, bệnh vồng mạc do tiểu đường, bệnh vảy nến, chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính, bệnh viêm, bệnh tạo mạch, bệnh viêm tụy, bệnh về thận, bệnh viêm ruột, chứng nhược cơ, bệnh đa xơ cứng hoặc hội chứng Sjogren và các bệnh tương tự.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất được phẩm để sử dụng theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “tiếp xúc” dùng để chỉ việc đưa cùng một lúc các gốc được chỉ định vào hệ in vitro hoặc in vivo. Ví dụ, việc cho PI3K “tiếp xúc” với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cho một cá thể hoặc bệnh nhân như người, có PI3K, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm được tinh sạch chứa PI3K.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân,” được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, các loại động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng và tốt nhất là người.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “lượng hữu hiệu để trị liệu” dùng để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học đang được tìm kiếm trong mô, toàn thân, động vật, cá thể hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ một hoặc nhiều trong số (1) sự ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn nhưng còn chưa trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh; (2) sự ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc các rối loạn (nghĩa là, ngăn chặn sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng); và (3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá nhân đang trải qua hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc các rối loạn (nghĩa là, đảo ngược tình trạng bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như là làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất khác, ví dụ, như liệu pháp hóa học, chất kháng viêm, steroid, chất ức chế miễn dịch, cũng như chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF và FAK, ví dụ, như các chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/056399, hoặc các chất khác như, các kháng thể trị liệu có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng liên quan đến PI3K. Một hoặc nhiều dược chất khác có thể được sử dụng cho bệnh nhân một cách đồng thời hoặc lần lượt.

Các kháng thể lấy làm ví dụ để sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Trastuzumab (ví dụ, kháng HER2), Ranibizumab (ví dụ, kháng VEGF-

A), Bevacizumab (tên thương mại là Avastin, ví dụ, kháng VEGF, Panitumumab (ví dụ, kháng EGFR), Xetuximab (ví dụ, kháng EGFR), Rituxan (kháng CD20) và kháng thể hướng tới c-MET.

Một hoặc nhiều tác nhân sau đây có thể được sử dụng dưới dạng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và được bộc lộ trong danh sách không giới hạn: tác nhân kìm hãm tế bào, xisplatin, doxorubixin, taxotere, taxol, etoposit, irinotexan, camptostar, topotexan, paclitaxel, doxetaxel, epothilon, tamoxifen, 5-floraxil, metoxtrexat, temozolomit, xyclophosphamit, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, các kháng thể đối với EGFR, Gleevec™, intron, ara-C, adriamycin, xytoxin, gemcitabin, Uraxil mustard, Clometin, Ifosfomit, Melphalan, Cloambuxil, Pipobroman, Trietylen-melamin, Trietylen-thiophosphoramin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozoxin, Dacarbazin, Floxuridin, xytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabin phosphat, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™, Pentostatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubixin, Doxorubixin, Epirubixin, Idarubixin, Mithramycin, Deoxycoformycin, Mitomycin-C, L-Asparaginaza, Teniposit 17.alfa-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoxymeston, Dromostanolon propionat, Testolacton, Megestrolaxetat, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Clotrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimide, Estramustin, Medroxyprogesteronaxetat, Leuprolit, Flutamat, Toremifen, gozarelin, Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrin, Procarbazine, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol, Navelben, Anastrozol, Letrazol, Capecitabin, Reloxafin, Droloxafin, Hexametylmelamin, Avastin, herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbin, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Thiotepa, Altretamin, Melphalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestan, Fulvestrant, Ifosfomit, Rituximab, C225, Campath, Clofarabin, cladribin, aphidicolin, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabin, Sml1, fludarabin, pentostatin, triapin, didox, trimidox, amidox, 3-AP và MDL-101,731.

Các liệu pháp hóa học lấy làm ví dụ bao gồm các chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib), thalidomid, revlimid và các tác nhân gây tổn thương ADN như melphalan, doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, etoposit, carmustin và các chất tương tự.

Các steroid lấy làm ví dụ bao gồm corticosteroid như dexametason hoặc prednison.

Các chất ức chế Bcr-Abl lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất và muối được dụng của nó, như được bộc lộ khái quát và cụ thể trong patent Mỹ số 5521184, công bố đơn quốc tế số WO 04/005281 và patent Mỹ số 60/578491.

Các chất ức chế Flt-3 thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất và muối được dụng của nó, như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 03/037347, WO 03/099771 và WO 04/046120.

Các chất ức chế RAF thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất và muối được dụng của nó, như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 00/09495 và WO 05/028444.

Các chất ức chế FAK thích hợp lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất và muối được dụng của nó, như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 và WO 01/014402.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác bao gồm imatinib, đặc biệt là để điều trị cho các bệnh nhân kháng imatinib hoặc các chất ức chế kinaza khác.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng kết hợp với phương pháp hóa trị liệu để điều trị bệnh ung thư, như ung thư đa u tủy và có thể cải thiện đáp ứng điều trị so với đáp lại duy chỉ tác nhân hóa trị liệu, mà không làm tăng thêm các tác dụng độc hại của nó. Các ví dụ về các dược chất khác được dùng để điều trị ung thư đa u tủy, ví dụ, có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, melphalan, melphalan cùng với prednison [MP], doxorubicin, dexametason và Velcade (bortezomib). Các tác nhân bổ sung khác được sử dụng để điều trị ung thư đa u tủy bao gồm các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Các tác dụng bổ sung hoặc hiệp lực là các kết quả mong muốn của việc kết hợp các chất ức chế PI3K theo sáng chế với tác nhân bổ sung. Ngoài ra, việc tế bào ung thư đa u tủy kháng các tác nhân như dexametason có thể được đảo ngược khi điều trị bằng chất ức chế PI3K theo sáng chế. Các tác nhân này có thể được

kết hợp với hợp chất có mặt dưới dạng liều duy nhất hay liên tục hoặc các tác nhân này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt ở dạng liều riêng biệt.

Theo một số phương án, corticosteroid như dexametason được sử dụng cho bệnh nhân kết hợp với các hợp chất theo sáng chế trong đó dexametason được sử dụng theo từng đợt, ngược lại với việc sử dụng liên tục.

Theo một số phương án khác, các dạng kết hợp của hợp chất theo sáng chế với các tác nhân trị liệu khác có thể được sử dụng cho bệnh nhân trước, trong và/hoặc sau khi cấy ghép tủy xương hoặc cấy ghép tế bào gốc.

Dược phẩm và dạng liều

Khi được sử dụng làm dược phẩm, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Dược phẩm này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược và có thể được sử dụng bằng nhiều đường khác nhau, phụ thuộc vào việc điều trị khu trú hoặc toàn thân mong muốn và vào vị trí được điều trị. Việc sử dụng có thể là khu trú (bao gồm qua da, dưới da, qua mắt và phân phối tới các màng nhầy bao gồm trong mũi, trong âm đạo và qua trực tràng), qua phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc bơm bột hoặc sol khí, bao gồm bằng dụng cụ phun mù; trong khí quản hoặc trong mũi; qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong tĩnh mạch, tiêm khớp, dưới da, trong cơ, tiêm hoặc truyền; hoặc qua hộp sọ, ví dụ, sử dụng qua nội tủy mạch hoặc trong não thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là dưới dạng liều cao duy nhất hoặc có thể là, ví dụ, bơm truyền liên tục. Dược phẩm và chế phẩm để sử dụng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua da, thuốc mỡ, thuốc nước, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc viên đạn, thuốc xịt, dạng lỏng và dạng bột. Chất mang dược dụng thông thường, ở dạng nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc và các chất tương tự có thể cần thiết hoặc mong muốn. Bao, găng tay và các dạng tương tự cũng có thể hữu ích.

Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này thích hợp để sử dụng khu trú. Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, được pha loãng với tá dược

hoặc bao gói trong chất mang ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, bao giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò làm chất pha loãng, nó có thể là chất rắn, bán rắn, hoặc lỏng, tác dụng như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất này. Do đó, dược phẩm này có thể ở dạng viên nén, viên tròn, dạng bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên nhộng, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, si rô, sol khí (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tối đa 10% trọng lượng của hoạt chất đó, viên nang gelatin cứng và mềm, thuốc viên đạn, dung dịch tiêm vô trùng và bột đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền nhỏ để tạo ra hạt có kích thước thích hợp trước khi được trộn với các thành phần khác. Nếu hoạt chất này về cơ bản là không tan, thì nó có thể được nghiền nhỏ tới cỡ hạt nhỏ hơn 200 lỗ rây. Nếu hoạt chất về cơ bản là tan trong nước, thì có thể điều chỉnh cỡ hạt bằng cách nghiền nhỏ để tạo sự phân phối về cơ bản là đồng đều trong dược phẩm, ví dụ, khoảng 40 lỗ rây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền nhỏ bằng cách sử dụng các phương pháp nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp cho dược phẩm dạng viên nén và dạng dược phẩm khác. Các dạng hạt nhỏ mịn (kích thước nano) của hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem trong công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, si rô và metyl xenluloza. Ngoài ra, dược phẩm này còn có thể chứa: chất làm trơn như đá talc, magie stearat và dầu khoáng; các tác nhân làm ướt; các tác nhân tạo nhũ tương và huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và chất tạo hương. Các dược phẩm theo sáng chế này có thể được bào chế để giải phóng nhanh, kéo dài hoặc chậm hoạt chất sau khi sử dụng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 1000mg (1g), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa hoạt

chất với lượng định trước được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 50mg. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng hợp chất hoặc dược phẩm theo phương án này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 10, khoảng từ 10 đến 15, khoảng từ 15 đến 20, khoảng từ 20 đến 25, khoảng từ 25 đến 30, khoảng từ 30 đến 35, khoảng từ 35 đến 40, khoảng từ 40 đến 45, hoặc khoảng từ 45 đến 50mg.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 500mg. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng hợp chất hoặc dược phẩm theo phương án này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 100, khoảng từ 100 đến 150, khoảng từ 150 đến 200, khoảng từ 200 đến 250, khoảng từ 250 đến 300, khoảng từ 350 đến 400, hoặc khoảng từ 450 đến 500mg.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng khoảng từ 500 đến 1000mg. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng hợp chất hoặc dược phẩm theo phương án này chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 500 đến khoảng 550, khoảng từ 550 đến 600, khoảng từ 600 đến 650, khoảng từ 650 đến 700, khoảng từ 700 đến 750, khoảng từ 750 đến 800, khoảng từ 800 đến 850, khoảng từ 850 đến 900, khoảng từ 900 đến 950 hoặc khoảng từ 950 đến 1000mg.

Hoạt chất này có thể hữu hiệu trong một khoảng liều rộng và nhìn chung là được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, hàm lượng hợp chất thực tế được sử dụng thường được quyết định bởi bác sĩ, tùy theo các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng bệnh cần điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, độ tuổi, thể trọng và đáp ứng của bệnh nhân cụ thể, mức độ trầm trọng của triệu chứng ở bệnh nhân và những yếu tố tương tự.

Đề bào chế được phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra được phẩm rắn đã được bào chế sơ bộ chứa một hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các được phẩm được bào chế sơ bộ đồng nhất này, nghĩa là hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ được phẩm để có thể dễ dàng chia nhỏ hơn nữa được phẩm đó thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu như nhau như dạng viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, dạng được phẩm rắn được bào chế sơ bộ này được chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị ở dạng nêu trên chứa, ví dụ, hoạt chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000mg.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được kết hợp theo cách khác để tạo ra dạng liều mang lại lợi ích của việc tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm liều bên trong và bên ngoài, liều bên ngoài ở dạng lớp vỏ bọc của liều bên trong. Hai thành phần này có thể được phân tách bởi một lớp tan trong ruột có tác dụng chống lại sự phân hủy trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong được vận chuyển nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều nguyên liệu có thể được sử dụng làm lớp tan trong ruột hoặc các lớp bọc này, các nguyên liệu này bao gồm một số axit cao phân tử và hỗn hợp của các axit cao phân tử với nguyên liệu như senlac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà trong đó hợp chất và được phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp để sử dụng qua đường miệng hoặc tiêm bao gồm dung dịch nước, xi rô được tạo hương thích hợp, hỗn dịch nước hoặc dầu và nhũ tương được tạo hương với các loại dầu tiêu hóa được như dầu hạt bông, dầu mè, dầu dừa, hoặc dầu đậu phộng, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn thuốc tương tự.

Chế phẩm dùng để xông hít hoặc bơm thổi bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong dung môi nước hoặc hữu cơ được dụng hoặc hỗn hợp của chúng và bột. Chế phẩm rắn hoặc lỏng có thể chứa tá dược được dụng thích hợp như đã mô tả ở trên. Theo một số phương án, chế phẩm được sử dụng qua đường miệng hoặc đường mũi cho tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Chế phẩm có thể được xông khí dung bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch xông khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị xông khí dung hoặc thiết bị xông khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp lực dương không liên tục. Chế phẩm

ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc qua mũi từ thiết bị mà phân phối chế phẩm theo cách thức thích hợp.

Chế phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, ete polyoxyetylen alkyl, propylen glycol, vazolin trắng và các chất tương tự. Chế phẩm chất mang dạng kem có thể dựa trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Các loại gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, kết hợp thích hợp với thành phần khác ví dụ như, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza và các chất tương tự. Theo một số phương án, chế phẩm để sử dụng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế với lượng ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2, hoặc ít nhất khoảng 5% khối lượng. Chế phẩm dùng khu trú này có thể được đóng gói thích hợp vào các ống, ví dụ, 100g tùy ý có thể kết hợp với các chỉ dẫn để điều trị bệnh được chọn, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc rối loạn da khác.

Hàm lượng của hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân thay đổi tùy thuộc vào dạng đang được sử dụng, mục đích sử dụng, như để điều trị phòng bệnh hoặc điều trị bệnh, tình trạng của bệnh nhân, cách thức sử dụng và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, chế phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đang mắc bệnh một lượng hữu hiệu để chữa bệnh hoặc ít nhất là ngăn ngừa một phần các triệu chứng bệnh và biến chứng của nó. Liều hữu hiệu phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như đánh giá của bác sĩ chăm sóc phụ thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, độ tuổi, trọng lượng và tình trạng sức khỏe nói chung của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Chế phẩm sử dụng cho bệnh nhân có thể ở dạng dược phẩm nêu trên. Chế phẩm này có thể được làm vô trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng luôn, hoặc làm khô lạnh, chế phẩm khô lạnh này sẽ được trộn với chất mang chứa nước vô trùng trước khi sử dụng. Độ pH của các chế phẩm này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 tới 9 và tốt

nhất là từ 7 tới 8. Cần hiểu rằng việc sử dụng một số tá dược, chất mang, hoặc chất làm ổn định nêu trên sẽ dẫn tới việc tạo ra muối dược dụng của nó.

Liều lượng điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy vào, ví dụ, mục đích điều trị cụ thể, cách thức sử dụng hợp chất đó, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy thuộc một số yếu tố bao gồm liều lượng, các đặc trưng hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường sử dụng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong dung dịch đệm sinh lý chứa hợp chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng/thể tích. Một số khoảng liều lượng thông thường là khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg trọng lượng cơ thể trong mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng là khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể trong mỗi ngày. Liều lượng này có thể phụ thuộc vào các biến số như kiểu và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược và đường sử dụng của nó. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều thu nhận từ các hệ thử nghiệm in vitro hoặc trên mẫu động vật.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân dược khác như tác nhân hóa trị liệu, steroid, hợp chất kháng viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về những chất này đã được liệt kê trong bản mô tả này.

Hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà sẽ hữu ích không chỉ trong các kỹ thuật chụp ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả in vitro và in vivo, để định vị và định lượng PI3K trong các mẫu mô, bao gồm người và để xác định phối tử PI3K bằng cách ức chế sự gắn kết của hợp chất được đánh dấu. Do đó, sáng chế này bao gồm các thử nghiệm PI3K chứa hợp chất được đánh dấu này.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế. Hợp chất được đánh dấu “bằng đồng vị” hoặc “bằng phóng xạ” là hợp chất theo sáng chế mà

một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là, có trong tự nhiên). Các nuclit phóng xạ thích hợp mà có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ^2H (kí hiệu là D cho đơteri), ^3H (kí hiệu là T cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Các nuclit phóng xạ được đưa vào hợp chất được đánh dấu phóng xạ tức thời phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu PI3K in vitro, hợp chất mà đưa ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S hoặc vào thường sẽ hữu ích nhất. Với các ứng dụng chụp ảnh phóng xạ, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường hữu ích nhất.

Cần hiểu rằng “được đánh dấu phóng xạ” hoặc “hợp chất được đánh dấu” là hợp chất mà kết hợp với ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br .

Sáng chế còn có thể bao gồm các phương pháp tổng hợp để đưa các chất đồng vị phóng xạ vào hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để đưa các chất đồng vị phóng xạ vào hợp chất hữu cơ đã được biết đến một cách rộng rãi trong lĩnh vực này và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dễ dàng nhận biết các phương pháp thích hợp cho hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận biết/đánh giá hợp chất. Ví dụ, hợp chất được nhận biết hoặc tổng hợp mới (tức là, hợp chất thử nghiệm) mà đã được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng gắn kết với PI3K của nó bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi tiếp xúc với PI3K, thông qua việc theo dõi chất đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng làm giảm sự gắn kết của nó với hợp chất khác mà đã biết là gắn kết với PI3K (tức là, hợp chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn trong việc gắn kết với PI3K liên quan trực tiếp đến ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của hợp chất chuẩn đã đánh

dầu được theo dõi với mục đích đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn với hợp chất thử nghiệm và ái lực gắn kết tương đối của hợp chất thử nghiệm vì thế mà được xác định.

Kit

Sáng chế cũng bao gồm các kit được phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến PI3K, như bệnh ung thư, bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa được phẩm mà chứa một lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất theo sáng chế. Các kit này còn có thể bao gồm, nếu cần, một hoặc nhiều thành phần kit được phẩm thông thường khác nhau, ví dụ như, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, các vật chứa bổ sung, v.v. và cũng là hiển nhiên đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chỉ dẫn sử dụng, dưới dạng tờ rời trong bao gói hoặc nhãn dán, cho biết hàm lượng các thành phần được sử dụng, hướng dẫn sử dụng và/hoặc hướng dẫn phối trộn các thành phần, cũng có thể có trong kit.

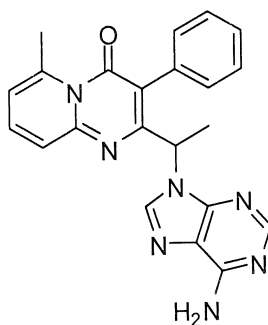
Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không dự định giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách thức bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dễ dàng nhận ra nhiều thông số không quan trọng có thể thay đổi hoặc chỉnh sửa để thu được các kết quả về cơ bản là tương tự. Các hợp chất nêu trong các ví dụ đã được chứng minh là các chất ức chế PI3K dựa theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất ví dụ dưới đây chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng được điều chế ở dạng raxemat hoặc hỗn hợp chất đồng phân, trừ khi có quy định khác.

Ví dụ 1. 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-yl)ethyl]-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-

4-on



Bước 1. Metyl 4-clo-3-oxopentanoat

Bổ sung từng phần N,N,N-trimetyl(phenyl) metanamin dicloiodanuit (75,71g, 217,5mmol) vào dung dịch metyl este của axit 3-oxopentanoic (Aldrich, 26,0ml, 207,2mmol) trong metylen clorua (300ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong thời gian 2 giờ, sau đó rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô. Sản phẩm thô này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo (23g, 67,4%).

Bước 2. 2-(1-cloetyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung 6-metyl-2-pyridinamin (Aldrich, 4,7g, 43mmol), tiếp theo là bổ sung metyl 4-clo-3-oxopentanoat (8,584g, 52,15mmol) vào dung dịch axit polyphosphoric được khuấy bằng tay (30g, 200mmol) trong cốc mở dung tích 200ml. Hỗn hợp này được gia nhiệt có khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi được làm nguội, chuyển huyền phù đặc màu sẫm vào 100g nước đá. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 6-7 bằng dung dịch natri hydroxit 10%. Chiết hỗn hợp bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi cho đến khô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng dung dịch metanol trong metylen clorua từ 0 đến 10% để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,16g, 32,7%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{11}H_{12}ClN_2O(M+H)^+$: $m/z = 223,1$; thực tế thu được: 223,2.

Bước 3. 3-Bromo-2-(1-cloetyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung từng giọt dung dịch brom (0,804ml, 15,6mmol) trong metylen clorua (7ml) vào dung dịch có khuấy chứa 2-(1-cloetyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

(3,16g, 14,2mmol) trong metylen clorua (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm được kết tủa hoàn toàn và được thu gom bằng cách lọc (2,42g, 56,6%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{11}H_{11}BrClN_2O(M+H)^+$: $m/z = 301,0$; thực tế thu được: 301,1.

Bước 4. 2-[1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl]-3-bromo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

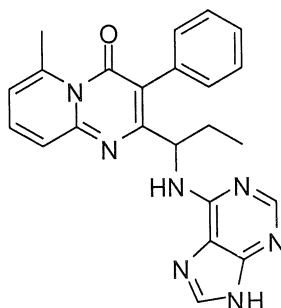
Khuấy hỗn hợp gồm 3-bromo-2-(1-cloetyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (1,24g, 4,11mmol), adenin (Sigma, 1,08g, 8,04mmol) và kali cacbonat (1,11g, 8,04mmol) trong N,N-dimetylformamit (20ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, rót huyền phù này vào nước và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và sau đó các lớp hữu cơ này được làm khô và làm bay hơi cho đến khô. Cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng dung dịch MeOH trong metylen clorua từ 0 tới 10%, thu được sản phẩm mong muốn (176mg, 10,7%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{16}H_{15}BrN_7O(M+H)^+$: $m/z = 400,1$; thực tế thu được: 400,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 8,7$ và $7,2$ Hz), 7,30 (1H, br d, $J = 8,7$ Hz), 7,20 (2H, s), 6,99 (1H, br d, $J = 7,2$ Hz), 6,15 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,91 (3H, s), 1,84 (3H, d, $J = 7,2$ Hz) ppm.

Bước 5. 2-[1-(6-Amino-9H-purin-9-yl)etyl]-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (9,53mg, 0,0899mmol) trong nước (0,089ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (4,33mg, 0,00375mmol) vào hỗn hợp gồm 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etyl]-3-bromo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,030g, 0,075mmol) và axit phenylboronic (11,0mg, 0,0899mmol) trong 1,4-dioxan (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ $100^\circ C$ qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Cặn được tinh chế trên thiết bị RP-HPLC với độ pH bằng 10 (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{20}N_7O(M+H)^+$: $m/z = 398,2$; thực tế thu được: 398,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,37 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,56 (1H, dd, $J = 8,7$ và

6,6 Hz), 7,41–7,36 (5H, m), 7,26 (1H, br d, $J = 9,0$ Hz), 7,09 (2H, br s), 6,85 (1H, br d, $J = 7,2$ Hz), 5,59 (1H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,80 (3H, s), 1,64 (3H, d, $J = 7,2$ Hz) ppm.

Ví dụ 2. 6-Metyl-3-phenyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Bước 1. Metyl 4-bromo-3-oxohexanoat

Bổ sung từng giọt dung dịch brom (8,61ml, 167mmol) trong cloroform (20ml) vào dung dịch metyl 3-oxohexanoat (Fluka, 24,1g, 167mmol) trong cloroform (147ml) trong thời gian khoảng 2 giờ ở nhiệt độ 0°C (trong bể đá) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó làm ấm lên nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trong khi khuấy, thổi hơi không khí vào dung dịch trong thời gian 1 giờ. Làm khô hỗn hợp phản ứng này bằng natri sulfat và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Bước 2. 2-(1-Bromopropyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung 6-metyl-2-pyridinamin (15g, 140mmol), tiếp theo là metyl 4-bromo-3-oxohexanoat (37,3g, 167mmol) vào dung dịch axit polyphosphoric (80g, 800mmol) được khuấy bằng tay trong cốc mở dung tích 1000ml ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt có khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi làm nguội, chuyển huyền phù đặc sẫm màu này vào 300g nước đá. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 6-7 bằng dung dịch natri hydroxit 10%. Thu gom phần kết tủa bằng cách lọc dưới áp suất giảm, rửa bằng nước và làm khô trong không khí để tạo ra sản phẩm mong muốn (25,4g, 64,8%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 281,0$; thực tế thu được: 281,2. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7,66 (1H, d, $J = 9,0$ và $6,9$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 9,0$ Hz),

6,90 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 6,33 (1H, s), 4,91 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,91 (3H, s), 2,15 (2H, qd, $J = 7,5$ và $7,5$ Hz), 0,93 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) ppm.

Bước 3. 2-(1-Bromopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Khuấy hỗn hợp gồm 2-(1-bromopropyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (3,46g, 12,3mmol) và N-iodosuxinimit (4,15g, 18,4mmol) trong axetonitril (100ml) ở nhiệt độ 80°C , trong môi trường nitơ, qua đêm. Sau khi loại bỏ axetonitril trong chân không, hòa tan chất rắn thu được trong metylen clorua, rửa bằng nước, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa, natri bicacbonat bão hòa và nước muối; tiếp theo, làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat và sau đó lọc. Cô phần dịch lọc này dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,53g, 90,4%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrIN}_2\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 406,9$; thực tế thu được: 407,1.

Bước 4. 2-(1-Azidopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Khuấy hỗn hợp gồm 2-(1-bromopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (4,50g, 11,0mmol) và natri azit (3,59g, 55,3mmol) trong DMF ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat, rửa hỗn hợp bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm thô này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo (3,35g, 82,1%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_5\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 370,0$; thực tế thu được: 370,2.

Bước 5. 2-(1-Azidopropyl)-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (37,3mg, 0,352mmol) trong nước (0,35ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (16,9mg, 0,0147mmol) vào hỗn hợp gồm 2-(1-azidopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,11g, 0,29mmol) và axit phenylboronic (42,9mg, 0,352mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO_4 , và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan 0 đến 40%, để tạo ra sản phẩm mong muốn (50mg, 53,4%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 320,2$; thực tế thu được: 320,3.

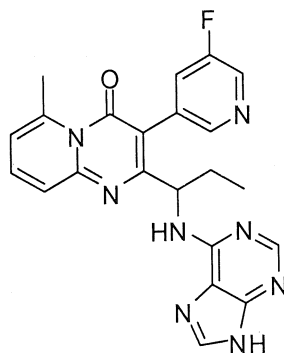
Bước 6. 2-(1-Aminopropyl)-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,11ml) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-(1-azidopropyl)-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,030g, 0,094mmol) trong tetrahydrofuran (0,24ml) và nước (0,06ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung metylen clorua vào hỗn hợp và rửa hỗn hợp này bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi cho đến khô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{18}H_{20}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 294,2$; thực tế thu được: 294,3.

Bước 7. 6-Metyl-3-phenyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (Aldrich, 0,0152g, 0,07656mmol), 2-(1-aminopropyl)-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,019g, 0,064mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,0134ml, 0,07666mmol) trong etanol (0,5ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội và tinh chế trên sắc ký RP-HPLC với độ pH bằng 10 (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) để tạo ra sản phẩm dưới dạng bazơ tự do. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{22}N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 412,2$; thực tế thu được: 412,4. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,07 (2H, m), 7,60 (1H, dd, $J = 9,0$ và $6,9$ Hz), 7,39–7,32 (7H, m), 7,00 (1H, m), 6,85 (1H, br d, $J = 6,9$ Hz), 5,13 (1H, m), 2,81 (3H, s), 1,72 (2H, m), 0,65 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm.

Ví dụ 3. 3-(5-Flopyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Bước 1. 2-(1-Aminopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung dung dịch trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,1mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-(1-azidopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (3,10g, 8,40mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) và nước (6,06ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo (2,58g, 89,5%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{12}H_{15}IN_3O(M+H)^+$: $m/z = 344,0$; thực tế thu được: 344,2.

Bước 2. 3-Iodo-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

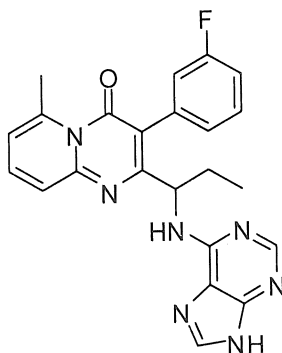
Hỗn hợp 6-bromo-9H-purin (1,65g, 0,008270 mol), 2-(1-aminopropyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (2,58g, 0,00752mol) và N,N-diisopropyletylamin (1,571ml, 0,009022mol) trong etanol (60ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cô và cặn được tinh chế thu được trên silicagel, rửa giải bằng metanol trong metylen clorua từ 0 đến 10%, để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,86g, 82,5%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{17}H_{17}IN_7O(M+H)^+$: $m/z = 462,1$; thực tế thu được: 462,2. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,31 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,69 (1H, dd, $J = 8,7$ và $6,9$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 1,91 (2H, m), 0,95 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ppm.

Bước 3. 3-(5-Flopyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (8,27mg, 0,0780mmol) trong nước (0,077ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,76mg, 0,00325mmol) vào hỗn hợp gồm 3-iodo-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,030g, 0,065mmol) và axit (5-flopyridin-3-yl)boronic (Combi-Blocks, 11,0mg, 0,0780mmol)

trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô. Cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC ở điều kiện độ pH bằng 10 (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,2; thực tế thu được: 431,3.

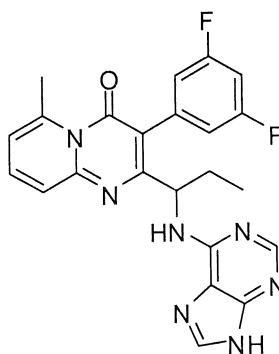
Ví dụ 4. 3-(3-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (8,27mg, 0,0780mmol) trong nước (0,077ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,76mg, 0,00325mmol) vào hỗn hợp gồm 3-iodo-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (từ ví dụ 3, bước 2; 0,030g, 0,065mmol) và axit (3-flophenyl)boronic (Aldrich, 10,9mg, 0,0780mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô. Cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC ở điều kiện độ pH bằng 10 (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₃H₂₁FN₇O (M+H)⁺: m/z = 430,2; thực tế thu được: 430,3. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,11 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,24 (4H, m), 7,08 (1H, m), 6,91 (1H, m), 5,17 (1H, m), 2,87 (3H, s), 1,79 (2H, m), 0,72 ((3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 282 MHz) δ -114 ppm.

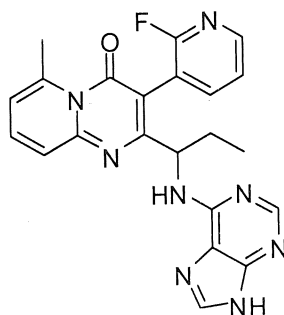
Ví dụ 5. 3-(3,5-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on



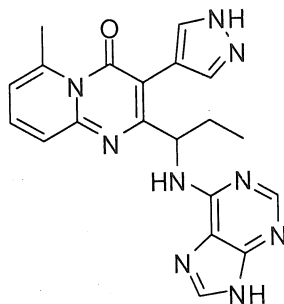
Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (8,27mg, 0,0780mmol) trong nước (0,077ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,76mg, 0,00325mmol) vào hỗn hợp gồm 3-iodo-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (từ ví dụ 3, bước 2; 0,030g, 0,065mmol) và axit (3,5-diflophenyl)boronic (Aldrich, 12,3mg, 0,0780mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô. Cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC ở điều kiện độ pH bằng 10 (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) để tạo ra sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 448,2$; thực tế thu được: 448,3. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,06 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,14 (5H, m), 6,88 (1H, m), 5,08 (1H, m), 2,83 (3H, s), 1,75 (2H, m), 0,70 ((3H, t, $J = 7,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ -111 ppm.

Ví dụ 6. 3-(2-flopyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



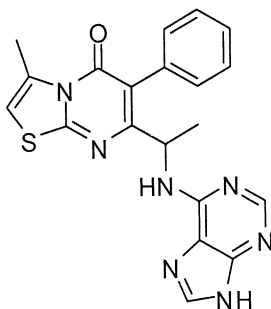
Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (8,27mg, 0,0780mmol) trong nước (0,077ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,76mg, 0,00325mmol) vào hỗn hợp gồm 3-iodo-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (từ ví dụ 3, bước 2; 0,030g, 0,065mmol) và axit (2-flopyridin-3-yl)boronic (Alfa Aesar, 11,0mg, 0,0780mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô. Cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC ở điều kiện độ pH = 2 (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho bazơ tự do C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,2; thực tế thu được: 431,3.

Ví dụ 7. 6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-3-(1H-pyrazol-4-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (8,27mg, 0,0780mmol) trong nước (0,077ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (3,76mg, 0,00325mmol) vào hỗn hợp gồm 3-iodo-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (từ ví dụ 3, bước 2; 0,030g, 0,065mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)-1H-pyrazol (Aldrich, 15,1mg, 0,0780mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô. Cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC ở điều kiện độ pH = 2 (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho bazơ tự do C₂₀H₂₀N₉O(M+H)⁺: m/z = 402,2; thực tế thu được: 402,1.

Ví dụ 8. 3-metyl-6-phenyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bước 1. Metyl 4-bromo-3-oxopentanoat

Bổ sung từng giọt dung dịch brom (8,61ml, 167mmol) trong clorofom (20ml, 200mmol) vào dung dịch metyl este của axit 3-oxopentanoic (Aldrich, 21,0ml, 167mmol) trong clorofom (147ml, 1840mmol) trong khoảng 2 giờ, ở nhiệt độ 0°C (trong bể đá) trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trong khi khuấy, thổi hơi không khí vào dung dịch trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm khô hỗn hợp phản ứng trên natri sulfat, làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Bước 2. 7-(1-Bromoetyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Bổ sung 4-metyl-1,3-thiazol-2-amin (Aldrich, 16g, 140mmol), tiếp theo là metyl 4-bromo-3-oxopentanoat (34,9g, 167mmol) vào dung dịch axit polyphosphoric (80g, 800mmol) được khuấy bằng tay trong cốc có mỏ dung tích 1000ml. Gia nhiệt kết hợp với khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội, chuyển huyền phù đặc có màu sẫm đến 300g nước đá. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 6-7 bằng natri hydroxit 10%. Loại bỏ lớp nước và pha loãng lớp dầu sẫm màu với metylen clorua và rửa bằng NaOH 1N, nước muối, làm khô trên magie sulfat và làm bay hơi đến khô thu được sản phẩm mong muốn (16,2g, 42,6%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_{10}BrN_2OS$ ($M+H$)⁺: $m/z = 273,0$; thực tế thu được: 273,1.

Bước 2. 6-Bromo-7-(1-Bromoetyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Khuấy hỗn hợp gồm 7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (16,2g, 59,3mmol) và N-bromosuxinimit (15,8g, 89,0mmol) trong axetonitril (500ml) ở nhiệt độ 80°C, trong môi trường nitơ, qua đêm. Sau khi loại bỏ axetonitril trong môi trường chân không, hòa tan chất rắn thu được trong metylen clorua, rửa bằng nước, Na₂S₂O₃ bão hòa, natri bicacbonat bão hòa, nước muối; sau đó làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat và lọc. Cô phần dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (19,5g, 93,4%). Phân tích LCMS tính toán cho C₉H₉Br₂N₂OS(M+H)⁺: m/z = 350,9; thực tế thu được: 351,0.

Bước 3. 7-(1-Azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Khuấy hỗn hợp gồm 6-bromo-7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (11,1g, 31,5mmol) và natri azit (6,15g, 94,6mmol) trong dimetyl formamit (DMF) (100ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi pha loãng với EtOAc, rửa hỗn hợp bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế thô trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 80% trong hexan, thu được sản phẩm mong muốn (8,68g, 87,6%). Phân tích LCMS tính toán cho C₉H₉BrN₅OS(M+H)⁺: m/z = 314,0; thực tế thu được: 313,9. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,15 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6 Hz), 2,69 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz) ppm.

Bước 4. 7-(1-Azidoethyl)-3-metyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (40,5mg, 0,382mmol) trong nước (0,38ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (18,4mg, 0,0159mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,100g, 0,318mmol) và axit phenylboronic (46,6mg, 0,382mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 50% trong hexan, để tạo ra sản phẩm mong muốn (44mg, 44,4%). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₄N₅OS(M+H)⁺: m/z = 312,1; thực tế thu được: 312,3.

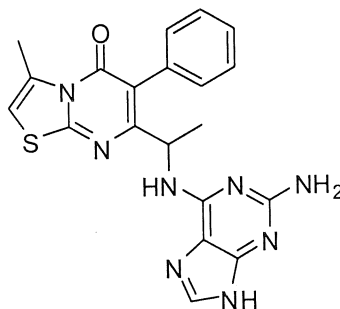
Bước 5. 7-(1-Aminoethyl)-3-metyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Bổ sung dung dịch trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,17ml) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-3-metyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,044g, 0,14mmol) trong tetrahydrofuran (0,4ml) và nước (0,102ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp và chiết hỗn hợp hai lần bằng HCl 1N. Các phần chiết kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo (36mg, 89,3%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{16}N_3OS(M+H)^+$: $m/z = 286,1$; thực tế thu được: 286,0.

Bước 6. 3-Metyl-6-phenyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,01504g, 0,0076mmol), 7-(1-aminoetyl)-3-metyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,018g, 0,063 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,013ml, 0,0076 mol) trong etanol (0,5ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và Cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC với độ pH = 2 thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho bazơ tự do $C_{20}H_{18}N_7OS(M+H)^+$: $m/z = 404,1$; thực tế thu được: 404,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) cho muối TFA: δ 8,54 (2H, m), 8,41 (2H, m), 7,44–7,36 (5H, m), 7,08 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,21 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,38 (3H, d, $J = 6,6$ Hz) ppm.

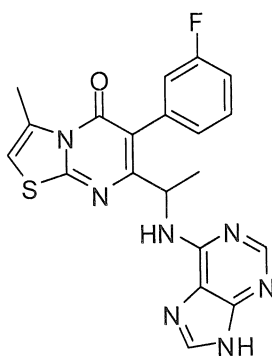
Ví dụ 9. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-metyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hỗn hợp gồm 2-amino-6-bromopurin (Aldrich, 0,01618g, 0,007558mmol), 7-(1-aminoetyl)-3-metyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (từ ví dụ 8, bước 5;

0,018g, 0,063mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,01318ml, 0,007569mmol) trong etanol (0,5ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC với độ pH = 2 thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{19}N_8OS(M+H)^+$: $m/z = 419,1$; thực tế thu được: 419,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) cho muối TFA: δ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,46–7,33 (6H, m), 7,14–7,11 (3H, m), 5,20 (1H, m), 2,66 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,32 (3H, d, $J = 6,6$ Hz) ppm.

Ví dụ 10. 6-(3-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (40,5mg, 0,382mmol) trong nước (0,38ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (18,4mg, 0,0159mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (từ ví dụ 8, bước 3; 0,100g, 0,318mmol) và axit (3-flophenyl)boronic (53,4mg, 0,382mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan 0 đến 50% để tạo ra sản phẩm mong muốn (35mg, 33,4%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$: $m/z = 330,1$; thực tế thu được: 330,2.

Bước 2. 7-(1-aminoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

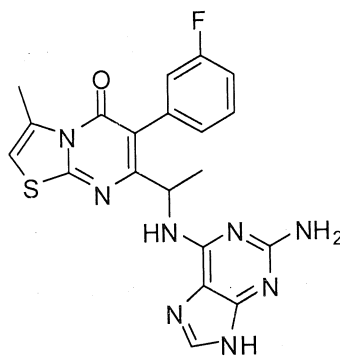
Bổ sung dung dịch trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,13mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-

a]pyrimidin-5-on (0,037g, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (0,3ml) và nước (0,0811ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp và chiết 2 lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo (31mg, 90,9%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$: $m/z = 304,1$; thực tế thu được: 304,3.

Bước 3. 6-(3-Flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,01258g, 0,006320mmol), 7-(1-aminoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,016g, 0,053mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,011ml, 0,006329mmol) trong etanol (0,4ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC với độ pH = 2 thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: $m/z = 422,1$; thực tế thu được: 422,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) cho muối TFA: δ 8,55 (2H, m), 8,40 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,25–7,22 (3H, m), 7,09 (1H, s), 5,19 (1H, m), 2,64 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 1,40 (3H, d, $J = 6,6$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 282 MHz) cho muối TFA: δ -74,2, -114,0 ppm.

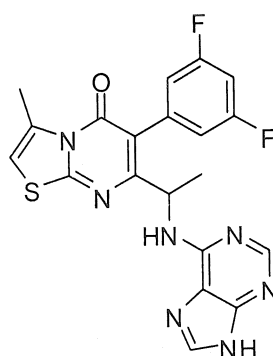
Ví dụ 11. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hỗn hợp gồm 2-amino-6-bromopurin (0,01353g, 0,006320mmol), 7-(1-aminoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (từ ví dụ 10, bước 2;

0,016g, 0,053mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,01102ml, 0,006329mmol) trong etanol (0,4ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC với độ pH = 2 thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{18}FN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 437,1$; thực tế thu được: 437,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) cho muối TFA: δ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,46 (1H, m), 7,20–7,13 (7H, m), 5,18 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,33 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 282 MHz) cho muối TFA: δ -74,0, -114,0 ppm.

Ví dụ 12. 6-(3,5-Diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bước 1. 7-(1-Azidoetyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M (40,5mg, 0,382mmol) trong nước (0,38ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (18,4mg, 0,0159mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,10g, 0,318mmol) và axit (3,5-diflophenyl)boronic (60,3mg, 0,382mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan 0 đến 40% để tạo ra sản phẩm mong muốn (42mg, 38,0%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$: $m/z = 348,1$; thực tế thu được: 348,2.

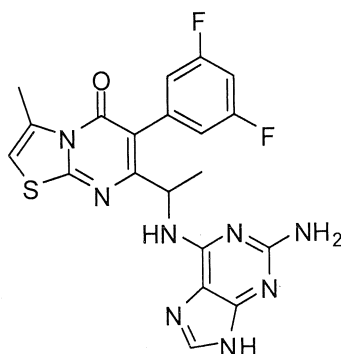
Bước 2. 7-(1-Aminoetyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Bổ sung dung dịch trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,14mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,042g, 0,12mmol) trong tetrahydrofuran (0,3ml) và nước (0,0873ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo (36mg, 92,7%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$: $m/z = 322,1$; thực tế thu được: 322,3.

Bước 3. 6-(3,5-Diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

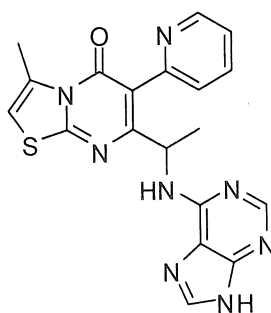
Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,01258g, 0,006320mmol), 7-(1-aminoetyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,017g, 0,053mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,011ml, 0,006329mmol) trong etanol (0,4ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC với độ pH = 2 thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: $m/z = 440,1$; thực tế thu được: 440,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) cho muối TFA: δ 8,55 (1H, m), 8,39 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,15–7,11 (3H, m), 5,17 (1H, m), 2,64 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm.

Ví dụ 13. 7-{1-[(2-Amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hỗn hợp gồm 2-amino-6-bromopurin (0,01436g, 0,006712mmol), 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (từ ví dụ 12, bước 2; 0,018g, 0,056mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,01171ml, 0,006722mmol) trong etanol (0,4ml) được hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC với độ pH = 2 thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$: $m/z = 455,1$; thực tế thu được: 455,3. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) cho muối TFA: δ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,26–7,06 (6H, m), 5,16 (1H, m), 2,66 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 6,9$ Hz) ppm.

Ví dụ 14. 3-Metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bước 1. 7-(1-Azidoetyl)-3-metyl-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Hỗn hợp gồm 2-(tributylstannyl)pyridin (Aldrich, 0,176g, 0,382mmol), 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (từ ví dụ 8, bước 3; 0,10g, 0,318mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,0184g, 0,0159mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C qua đêm. Sau khi làm nguội và làm lạnh nhanh với amoni clorua bão hòa, hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc. Gom các lớp hữu cơ lại, rửa bằng nước muối, làm khô và làm bay hơi cho đến khô. Cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan từ 0 đến 100%, để tạo ra sản phẩm mong muốn (13mg, 13%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{14}H_{13}N_6OS(M+H)^+$: $m/z = 313,1$; thực tế thu được: 313,0.

Bước 2. 7-(1-Aminoetyl)-3-metyl-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

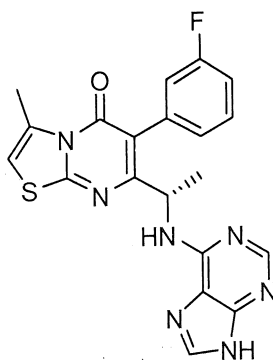
Bổ sung trimetylphosphin 1,0M trong tetrahydrofuran (0,047mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoetyl)-3-metyl-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-

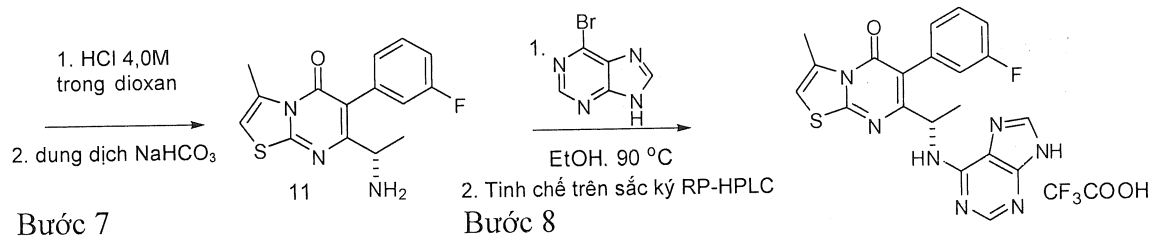
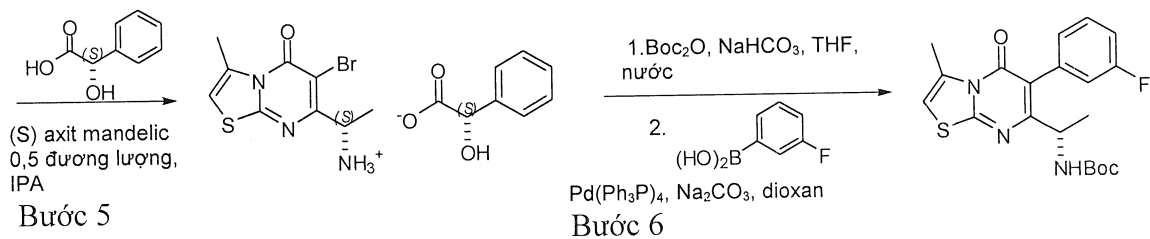
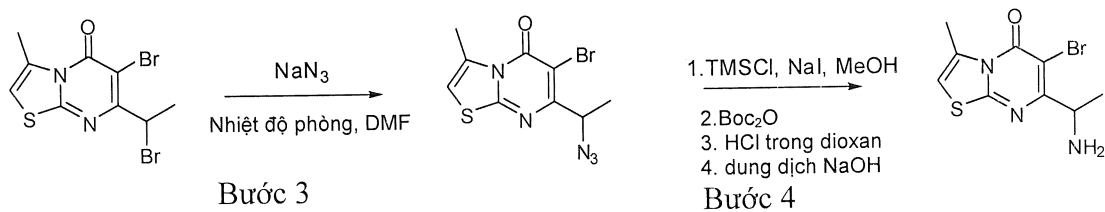
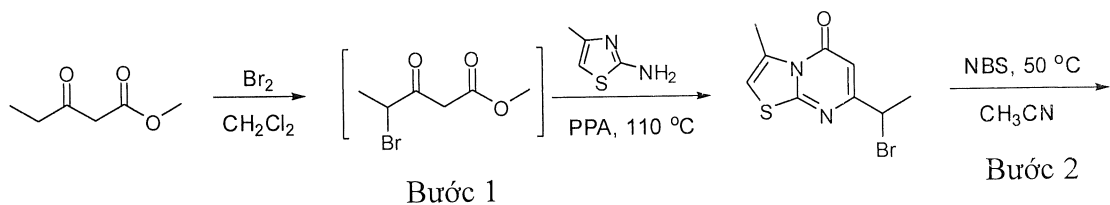
on (0,012g, 0,039mmol) trong tetrahydrofuran (0,1ml) và nước (0,0285ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{14}H_{15}N_4OS(M+H)^+$: $m/z = 287,1$; thực tế thu được: 287,0.

Bước 3. 3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

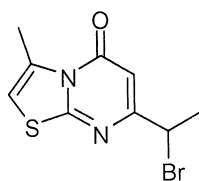
Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (9,300mg, 0,004673mmol), 7-(1-aminoetyl)-3-metyl-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (11mg, 0,039mmol) và N,N-diisopropyletylamin (8,152 μ L, 0,004680mmol) trong etanol (0,3ml) hỗn hợp thô được tinh chế trên silicagel. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế trên sắc ký RP-HPLC (rửa giải bằng gradien methanol/nước chứa TFA 1%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$: $m/z = 405,1$; thực tế thu được: 405,3.

Ví dụ 15. (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on





Bước 1. 7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

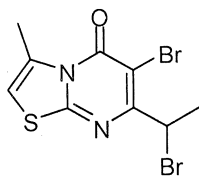


Dung dịch methyl este của axit 3-oxopentanoic (12,5g, 96,0mmol) trong metylen clorua (50ml) được làm lạnh trong bể nước đá. Dầu ra của bình phản ứng này được nối với bình chứa NaOH. Bổ sung từng giọt dung dịch brom (5,19ml, 101mmol) trong metylen clorua (10ml, 200mmol) trong thời gian 20 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy qua đêm. Thổi khí nitơ vào hỗn hợp trong thời gian 30 phút và sau đó cô thu được dầu. Dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,89 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

Bổ sung axit polyphosphoric (50,0g, 458mmol) vào bình cầu 3 cổ được gắn với thiết bị ngưng tụ, nhiệt kế, đầu vào nitơ. Gia nhiệt bình phản ứng tới nhiệt độ khoảng 70°C thu được chất lỏng dễ khuấy. Bổ sung từng phần nhỏ dung dịch 4-metyl-1,3-thiazol-2-amin (10,0g, 87,6mmol) kết hợp với khuấy. Tăng từ từ nhiệt độ trong bình phản ứng đến 78°C trong lúc trộn. Sau đó bổ sung dạng dầu thô thu được ở trên vào bình phản ứng bằng ống pipet và gia nhiệt hỗn hợp đến 110°C trong môi trường nitơ. Sau 6 giờ gia nhiệt, phân tích HPLC cho thấy rằng phản ứng đã kết thúc.

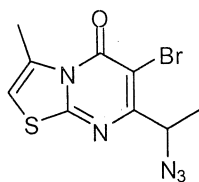
Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống khoảng 35°C . Bổ sung nước (70ml) và EtOAc (200ml) vào. Khuấy hỗn hợp này đến khi toàn bộ chất rắn được hòa tan. Tách lớp hữu cơ ra. Chiết lớp nước bằng EtOAc (200ml x 2). Phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1N (40ml x2) bằng NaHCO_3 bão hòa (50ml x 2) và nước muối (30ml). Làm khô lớp hữu cơ và cô thu được 7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on ở dạng chất rắn có màu vàng (11,8g, 49,3%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): m/z 274,96, 272,96; thực tế thu được: 274,75, 272,75, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,05(m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,17 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Bước 2. 6-Bromo-7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Khuấy huyền phù 7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (13,2g, 48,3mmol) trong axetonitril (100ml, 2000mmol) trong môi trường nitơ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Sau đó bổ sung dung dịch N-bromosuxinimit (9,891g, 55,57mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C. Sau 20 phút, phân tích HPLC cho thấy rằng phản ứng đã kết thúc. Bổ sung dung dịch natri sulfit (3,046g, 24,16mmol) trong nước (50ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung từ từ nước (200ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó lọc. Rửa chất rắn bằng nước (100ml x 3) và làm khô thu được 6-bromo-7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (15,61g, 91%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_9Br_2N_2OS$ $(M+H)^+$: m/z 352,87, 354,87; thực tế thu được: 352,65, 354,60. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,51 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

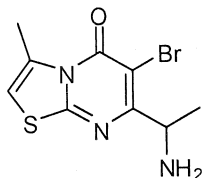
Bước 3. 7-(1-Azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung natri azit (1,45g, 22,4mmol) vào huyền phù chứa 6-bromo-7-(1-Bromoethyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (6,85g, 19,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (30,1ml). Hỗn hợp phản ứng từ từ chuyển thành trong suốt sau từ 5-10 phút. Sau 50 phút, bổ sung có khuấy từng giọt dung dịch natri bicacbonat (4,7g, 56mmol) trong nước (90ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và kết tủa rắn được lọc. Sau đó, rửa chất rắn này bằng nước (30ml x 3) và làm khô thu được 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (5,94g, 97,2%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_9BrN_5OS$ $(M+H)^+$: m/z

313,96, 315,96; thực tế thu được: 313,75, 315,75. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (q, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,83 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Bước 4. 7-(1-Aminoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

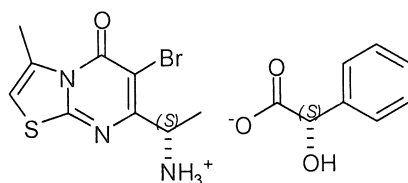


Trộn 7-(1-Azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (22,6g, 71,9mmol) với metanol (200ml). Bổ sung natri iodua (64,7g, 432mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Hòa tan clotrimetylsilan (54,8ml, 432mmol) trong metanol (29,1ml) và thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ từ 5 đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Phân tích HPLC và TLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Làm lạnh nhanh hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch natri thiosulfat (69,4g, 439mmol) trong nước (259ml) đồng thời duy trì nhiệt độ hỗn hợp ở nhiệt độ từ 5 đến 25°C. Tạo ra một lượng lớn chất rắn và độ pH của hỗn hợp bằng 3. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong 30 phút. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến 11 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 3N (85ml). Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế và tách sản phẩm, cần phải điều chế dẫn xuất N-Boc của sản phẩm. Bổ sung di-t-butyldicacbonat (28,3g, 129mmol) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phân tích HPLC cho thấy một lượng nhỏ amin còn lại không phản ứng. Bổ sung thêm di-t-butyldicacbonat (10,0g, 45,8mmol) vào và tiếp theo là dung dịch natri hydroxit 3N (15ml) để điều chỉnh độ pH hỗn hợp đến 11. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (150ml x 3). Làm khô dung dịch hữu cơ chứa dẫn xuất N-Boc của sản phẩm trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được phần cặn. Bổ sung phần cặn vào dung dịch hydroclorua 4M trong 1,4-dioxan (206ml, 824mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phân tích HPLC cho thấy kết thúc quá trình khử bảo vệ N-Boc. Lọc để tách muối hydroclorua của sản phẩm, rửa chất rắn bằng MTBE,

làm khô bằng cách lọc hút trong thời gian 1 giờ thu được muối 7-(1-aminoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on hydroclorua (25,1g) ở dạng bột màu đỏ tía.

Hòa tan muối hydroclorua trong nước (50ml) và bổ sung dung dịch natri hydroxit 50% (khoảng 5ml) để điều chỉnh độ pH đến 11. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Lọc để kết tủa và tách sản phẩm. Rửa chất rắn ướn bằng nước (10ml) và làm khô trên bộ lọc trong môi trường chân không trong 18 giờ thu được 7-(1-aminoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (18,8g, 65,2mmol, hiệu suất 90,7%) dưới dạng bột màu vàng. Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_{11}BrN_3OS$ ($M+H$)⁺: m/z 287,97, 289,97; thực tế thu được: 287,75, 289,75. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7,08 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Bước 5. (S)-1-(6-Bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)etanamoni (S)-2-hydroxy-2-phenylaxetat



Hòa tan 7-(1-aminoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (18,8g, 65,2mmol) trong isopropanol (375ml) ở điều kiện hồi lưu và sau đó bổ sung từng giọt axit (S)-(+)-mandelic (4,84g, 31,8mmol) trong isopropanol (375ml) vào dung dịch amin này trong 35 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống khoảng 72°C và quan sát thấy chất rắn kết tủa. Làm nguội huyền phù đặc này xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sản phẩm rắn được thu gom bằng cách lọc. Phần bánh lọc ướn được rửa bằng isopropanol (100ml) và làm khô trên bộ lọc hút trong thời gian 1 giờ thu được sản phẩm (S)-1-(6-bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)etanamoni (S)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (11,9g) ở dạng chất rắn màu trắng. Phân tích HPLC không đối xứng được thực hiện trên cột Lux Xenluloza-2, 4,6 x 250mm, 5 micron bằng cách sử dụng pha động là etanol 60%/hexan 40% ở tốc độ dòng 1ml/phút. Rửa giải chất đồng phân đối ảnh chính ở thời gian lưu là 11,21 phút (99% diện tích). Rửa giải chất đồng phân đối ảnh

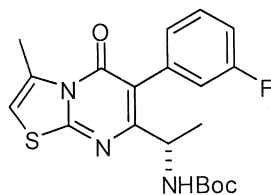
phụ ở thời gian lưu là 14,31 phút (0,96% diện tích). Lượng dư đồng phân đối ảnh của sản phẩm mong muốn đạt 98,08%.

Tạo huyền phù sản phẩm có lượng dư đồng phân đối ảnh 98,08% (11,9g) trong isopropanol (750ml) và gia nhiệt hồi lưu trong 30 phút. Làm nguội huyền phù đến nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Rửa chất rắn ướt bằng isopropanol (100ml) và làm khô trên bộ lọc hút trong 18 giờ thu được 10,9g chất rắn màu trắng. Sắc ký HPLC không đối xứng bằng phương pháp mô tả ở trên thu được lượng dư đồng phân đối ảnh 98,48%.

Khuấy sản phẩm có lượng dư đồng phân đối ảnh 98,48% (10,9g) trong dung dịch natri cacbonat (3,9g, 37mmol) trong nước (100ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất bazơ tự do dạng rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (20ml) và làm khô trên bộ lọc hút trong 2 giờ thu được bánh lọc hơi ướt (13g). Hòa tan chất rắn ướt này trong isopropanol (325ml) ở điều kiện hồi lưu và bổ sung từng giọt dung dịch axit (S)-(+)-mandelic (3,613g, 23,75mmol) trong isopropanol (325ml) trong 20 phút vào dung dịch bazơ tự do. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy. Sản phẩm rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng isopropanol (100ml) và làm khô trên bộ lọc hút trong 48 giờ thu được sản phẩm tinh khiết (S)-1-(6-bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)etanamoni(S)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (8,4g, 19,08mmol, hiệu suất 29,3%) ở dạng chất rắn màu trắng. Lượng dư đồng phân đối ảnh của mẫu này được xác định là 100% không tìm thấy chất đồng phân đối ảnh phụ (thời gian lưu = 14,31 phút). Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_{11}BrN_3OS$ ($M+H$)⁺ cho dạng bazơ tự do: m/z 289,97, 287,97; thực tế thu được: 289,75, 287,75. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 7,1, 7,5$ Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,47 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,68 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Để xác định hóa học lập thể tuyệt đối của sản phẩm, mẫu được cho thăng hoa ở nhiệt độ khoảng 105°C để tạo ra thể không màu hình kim phù hợp để phân tích cấu trúc tinh thể tia X. Nghiên cứu đã xác định cấu hình tuyệt đối của các amin mang cacbon (C-8) là S (xem ví dụ 16 và Fig.1).

Bước 6. (S)-tert-Butyl 1-(6-(3-flophenyl)-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)ethylcabamat

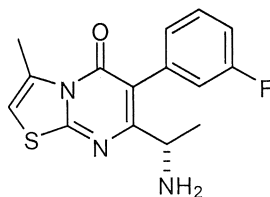


Hòa tan (S)-1-(6-Bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)etan-
amoni (S)-2-hydroxy-2-phenylaxetat (4,93g, 11,2mmol) trong THF (100ml) và nước
(33ml). Bổ sung di-t-butylidicacbonat (3,03g, 13,9mmol), tiếp theo là natri bicacbonat
(1,88g, 22,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút,
tại thời điểm này phân tích HPLC cho thấy phản ứng gần kết thúc. Sau đó, bổ sung thêm
di-t-butylidicacbonat (0,49g, 2,24mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ
trong phòng trong thời gian 1 giờ. Phân tích HPLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp
phản ứng được pha loãng này bằng nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Cô
dung dịch etyl axetat thu được (S)-tert-butyl 1-(6-bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-
a]pyrimidin-7-yl) ethylcabamat (5,46g, 14,1mmol, hiệu suất 126%) dùng trong phản ứng
liên hợp Suzuki tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

(S)-tert-Butyl 1-(6-bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)ethyl-
cabamat (5,46g, 14,1mmol) và axit (3-flophenyl)boronic (2,95g, 21,1mmol) trong được tạo
huyền phù trong 1,4-dioxan (110ml). Bổ sung dung dịch natri cacbonat (4,47g, 42,2mmol)
trong nước (27ml) vào hỗn hợp phản ứng và tiếp theo bổ sung chất xúc tác
tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,81g, 0,70mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí
và gia nhiệt trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Phân tích HPLC cho thấy
nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong
phòng và bổ sung nước (100ml). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (2 x 100ml). Rửa
dung dịch etyl axetat bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100ml), làm khô trên natri
sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được phần cặn. Cặn được tinh chế này bằng
sắc kí cột nhanh trên silicagel sử dụng dung môi rửa giải là etyl axetat trong hexan 1-50%
thu được (S)-tert-butyl 1-(6-(3-flophenyl)-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-

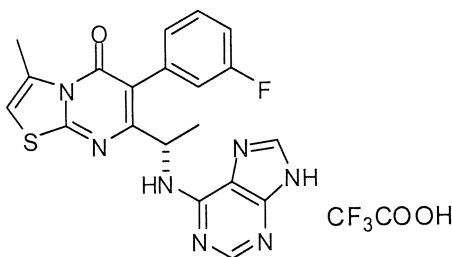
yl)ethylcabamat (4,34g, 10,8mmol, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{23}FN_3O_3S$ ($M+H$)⁺: m/z 404,1; thực tế thu được 404,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (ddd, J = 8,1, 7,8, 6,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,05 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,66 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Bước 7. (S)-7-(1-Aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



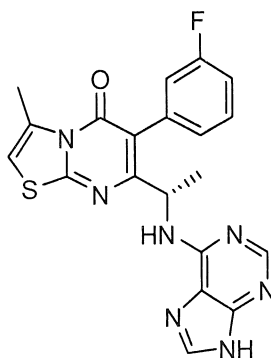
Hòa tan (S)-tert-Butyl 1-(6-(3-flophenyl)-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)ethylcabamat (4,15g, 10,3mmol) trong dung dịch hydro clorua 4M trong 1,4-dioxan (25,7ml, 102,8mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Phân tích HPLC cho thấy rằng phản ứng đã kết thúc. Bổ sung nước (10ml) vào dung dịch, tiếp theo là bổ sung dung dịch natri hydroxit 3N ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C vào để điều chỉnh độ pH đến 10. Hỗn hợp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 30ml). Dung dịch etyl axetat được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được (S)-7-(1-Aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (3,30g, 10,88mmol, hiệu suất 103%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{15}FN_3OS$ ($M+H$)⁺: m/z 304,08; thực tế thu được 303,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (ddd, J = 8,1, 7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 2H) 7,04 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 3,57 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

Bước 8. Muối của axit (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



Hòa tan (S)-7-(1-aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (2,30g, 7,58mmol), 6-bromo-9H-purin (2,716g, 13,65mmol), N,N-diisopropyletylamin (6,60ml, 37,9mmol) trong etanol (15ml) và gia nhiệt đến hồi lưu hỗn hợp thu được trong môi trường nitơ trong 17 giờ. Phân tích HPLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm thu được phần cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc kí cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng gradien rửa giải ban đầu ở DCM 100% với độ phân cực tăng tới 25% của hỗn hợp gồm DCM/MeOH/NH₄OH trong nước (tỷ lệ 100:5:0,5, thể tích/thể tích/thể tích) trong DCM. Sau khi chạy sắc kí trên silic oxit, thu được 2,1g sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế thêm bằng sắc ký HPLC điều chế đảo pha bằng cách sử dụng TFA 0,1% trong nước và axetonitril làm pha động ở tốc độ dòng 60ml/phút trên cột SunFire C18, 5μM, 30 x 100mm. Muối tinh khiết của axit (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic (Muối của axit trifloaxetic) (1,86g, 3,47mmol, hiệu suất 45,8%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm đông khô. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₇FN₇OS (M+H)⁺ cho dạng bazơ tự do: m/z 422,1; thực tế thu được: 422,0). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 2,65 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 164,0, 162,1 (J_{CF} = 244,9 Hz), 160,5, 160,3, 150,9, 147,6, 147,5, 144,4, 135,9, 135,9, 130,2 (J_{CF} = 8,3 Hz), 126,9, 117,4 (J_{CF} = 22,6 Hz), 116,1, 114,8 (J_{CF} = 21,5 Hz), 111,1, 107,8, 48,5, 19,6, 18,0. Phân tích HPLC điều chế đảo pha cho thấy độ tinh khiết là 99,8% diện tích. Phân tích sắc ký HPLC không đối xứng được thực hiện trên cột Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250mm, 5 micron bằng cách sử dụng dung môi rửa giải etanol 60%/hexan 40% ở tốc độ dòng 0,5ml/phút. Quan sát đỉnh của chất đồng phân đối ảnh mong muốn (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on ở thời gian lưu là 21,171 phút. (99,1% diện tích). Quan sát đỉnh phụ cho chất đồng phân đối ảnh không mong muốn (R)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on ở thời gian lưu là 13,358 phút (0,9% diện tích). Lượng dư chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh mong muốn là 98,2%.

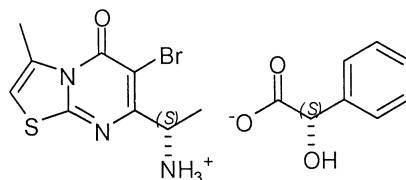
Ví dụ 15A. (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hỗn hợp gồm (S)-7-(1-aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on (108,2g, 357mmol), 6-clopurin (71,73g, 464,1mmol) và N,N-diisopropyletylamin (74,6ml, 428,4mmol) trong 1-butanol (952ml) được khử khí bằng cách thổi khí nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C trong môi trường nitơ trong 15 giờ, ở thời điểm mà phân tích HPLC cho thấy amin được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi được xử lý bằng nước (200ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm thu được phần cạn dạng dầu và cạn được xử lý bằng CH₂Cl₂ (1000ml) thu được dung dịch trong màu nâu nhạt. Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch natri cacbonat 2,5% (Na₂CO₃, 250ml x 2) và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Hấp thụ dung dịch sản phẩm thô mong muốn trong CH₂Cl₂ trên silicagel (300g) và nạp silicagel khô lên cột nhanh. Rửa giải cột nhanh bằng CH₂Cl₂ tinh khiết và hỗn hợp gồm CH₂Cl₂, MeOH và NH₄OH trong nước (tỷ lệ 2000:10:5) để tạo ra sản phẩm tinh khiết mong muốn. Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh khiết mong muốn được kết hợp và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan chất rắn màu vàng nhạt thu được (90,3g) trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ và metanol (tỷ lệ 500: 50ml). Dung dịch thu được được xử lý bằng etyl axetat (900ml) và hỗn hợp thu được được chưng cất cho đến khi nhiệt độ trong dung dịch đạt 68°C. Sau đó, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng và tiếp đến là xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat lạnh (100ml) và làm khô qua đêm trên thiết bị lọc trong môi trường chân không để tạo ra (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)etyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (89,5g, hiệu suất 59,4%, lượng dư đồng phân đối ảnh 99,4%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₇FN₇OS

(M+H)⁺ cho dạng bazơ tự do: m/z 422,1; thực tế thu được: 422,0; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,8 (m, 1 H), 6,42 (s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 2,79 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 16. Tinh thể học tia X của hợp chất (S)-1-(6-bromo-3-metyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-yl)etanamoni (S)-2-hydroxy-2-phenylacetat (từ ví dụ 15, Bước 5)



Để xác định hóa học lập thể tuyệt đối của sản phẩm từ ví dụ 15, bước 5, mẫu được cho thăng hoa ở nhiệt độ khoảng 105°C để tạo ra thể không màu hình kim thích hợp để phân tích cấu trúc tinh thể tia X. Nghiên cứu đã xác định cấu hình tuyệt đối của các amin mang cacbon (C-8) là S.

TẬP HỢP DỮ LIỆU: hệ Bruker SMART APEX-II CCD, bức xạ MoK α ph, đèn hội tụ chuẩn, công suất anot (công suất cực dương) = 50kV x 42mA, khoảng cách tinh thể đến tấm = 5,0 cm, 512 x 512 điểm ảnh/khung, chùm tia trung tâm = (256,13,253,14), tổng số khung = 1081, dao động/khung = 0,50°, mức tiếp xúc/khung = 300,1 giây/khung, tích hợp SAINT, hkl phút/cực đại = (-4, 7, -14, 14, -31, 35), đầu vào dữ liệu cho shelx = 11285, dữ liệu đơn trị = 3870, khoảng hai-theta = 3,82 đến 53,64°, tính hoàn toàn đối với hai-theta 53,64 = 99,70%, R(int- χ) = 0,0908, áp dụng hiệu chỉnh SADABS.

Giải pháp và chọn lọc dữ liệu: Cấu trúc được tìm ra bằng cách sử dụng chương trình XS(Shelxtl), được chọn lọc bằng cách sử dụng gói phần mềm shelxtl, việc chọn lọc được thực hiện bằng phương pháp bình phương nhỏ nhất dùng ma trận toàn phần trên F², yếu tố tán xạ tổng hợp từ phần mềm Int. Tab. Vol C Tables 4.2.6.8 và 6.1.1.4, số lượng dữ liệu = 3870, số lượng ràng buộc = 0, số lượng tham số = 309, tỉ lệ dữ liệu/tham số = 12,52, mức độ phù hợp trên F² = 0,99, Chỉ số R[I > 4 σ (I)] R1 = 0,0455, wR2 = 0,0674, chỉ số R (tất cả các dữ liệu) R1 = 0,1059, wR2 = 0,0825, hiệu số pic cực đại và lỗ = 0,420 và -0,863 e/Å³, tham số Flack được chọn lọc = 0,025(11). Tất cả các nguyên tử hydro đã thu được từ bản đồ chênh lệch và được chọn lọc hoàn toàn.

Dữ liệu tinh thể: $C_{17}H_{18}BrN_3O_4S$, thu được từ sự thăng hoa ở 105°C , không màu, hình kim, $\sim 0,160 \times 0,020 \times 0,020\text{mm}$, hệ hình thoi, P212121, $a = 5,5572(18)\text{ \AA}$, $b = 11,547(4)\text{ \AA}$, $c = 28,207(10)\text{ \AA}$, $\text{Vol} = 1810,1(11)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = -100^\circ\text{C}$, trọng lượng phân tử = 440,31, trọng lượng riêng = $1,616\text{g/cm}^3$, $\mu(\text{Mo}) = 2,41\text{ mm}^{-1}$.

Kết quả: Nghiên cứu này đã xác định được cấu trúc của $C_{17}H_{18}N_3O_4S_1Br_1$ cho sản phẩm trong ví dụ 15, bước 5. Thành phần bất đối xứng chứa trong mỗi phân tử được thể hiện trên Fig.1 với các elipxoit nhiệt được rút ra tới mức xác suất 50%. Cấu trúc dự đoán đã được khẳng định. Các phân tử tạo ra chuỗi vô hạn liên kết hydro thông qua NH_3 cùng một trục là trục hình kim, được thể hiện trên Fig.2. Cấu hình tuyệt đối được xác định là S ở cả C8 và C16 căn cứ vào việc chọn lọc tham số Flack = 0,02(5). Cấu hình của C16 được biết tới là S.

Bảng A1. Tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và các tham số dịch chuyển đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ được định nghĩa là 1/3 của vết trong phép tenxơ U_{ij} trục giao.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br(1)	5816(1)	1172(1)	1875(1)	34(1)
S(1)	-2800(2)	-1679(1)	1030(1)	28(1)
O(1)	2992(7)	-875(4)	2278(1)	48(1)
O(2)	-1818(7)	-1946(3)	-193(1)	33(1)
O(3)	-1693(5)	1147(3)	-24(1)	27(1)
O(4)	-4576(7)	-176(3)	77(1)	32(1)
N(1)	285(6)	-1133(4)	1670(1)	22(1)
N(2)	444(8)	26(3)	965(2)	25(1)
N(3)	2679(10)	1576(4)	395(2)	23(1)
C(1)	2242(9)	648(4)	1173(2)	20(1)
C(2)	3198(8)	351(4)	1606(2)	22(1)
C(3)	2267(10)	-571(4)	1891(2)	29(1)
C(4)	-474(9)	-820(4)	1219(2)	20(1)
C(5)	-1135(9)	-2023(4)	1878(2)	25(1)
C(6)	-2805(11)	-2394(5)	1565(2)	26(1)
C(7)	-807(18)	-2456(6)	2365(2)	41(2)
C(8)	2920(10)	1736(4)	917(2)	23(1)
C(9)	1256(13)	2703(5)	1078(3)	32(2)
C(10)	-755(11)	-530(4)	-802(2)	21(1)
C(11)	-2631(10)	-858(4)	-1102(2)	26(1)
C(12)	-2597(11)	-528(5)	-1570(2)	28(1)
C(13)	-732(12)	127(4)	-1755(2)	31(1)

C(14)	1149(11)	434(5)	-1457(2)	31(1)
C(15)	1156(10)	102(4)	-981(2)	26(1)
C(16)	-826(12)	-817(4)	-274(2)	24(1)
C(17)	-2506(10)	130(4)	-50(2)	23(1)

Bảng A2. Độ dài liên kết [Å] và góc liên kết (độ)

Br(1)-C(2)	1,896(5)
S(1)-C(4)	1,714(5)
S(1)-C(6)	1,719(6)
O(1)-C(3)	1,215(6)
O(2)-C(16)	1,413(6)
O(3)-C(17)	1,260(6)
O(4)-C(17)	1,256(6)
N(1)-C(4)	1,387(6)
N(1)-C(3)	1,422(6)
N(1)-C(5)	1,423(6)
N(2)-C(4)	1,314(6)
N(2)-C(1)	1,362(6)
N(3)-C(8)	1,489(6)
C(1)-C(2)	1,375(7)
C(1)-C(8)	1,497(7)
C(2)-C(3)	1,431(7)
C(5)-C(6)	1,350(8)
C(5)-C(7)	1,474(8)
C(8)-C(9)	1,521(8)
C(10)-C(15)	1,385(8)
C(10)-C(11)	1,395(7)
C(10)-C(16)	1,529(7)
C(11)-C(12)	1,375(7)
C(12)-C(13)	1,385(8)
C(13)-C(14)	1,388(8)
C(14)-C(15)	1,394(8)
C(16)-C(17)	1,538(7)
C(4)-S(1)-C(6)	90,4(3)
C(4)-N(1)-C(3)	121,2(4)
C(4)-N(1)-C(5)	113,4(4)
C(3)-N(1)-C(5)	125,4(4)
C(4)-N(2)-C(1)	116,3(5)
N(2)-C(1)-C(2)	122,2(5)
N(2)-C(1)-C(8)	114,8(5)
C(2)-C(1)-C(8)	122,7(5)

C(1)-C(2)-C(3)	123,0(5)
C(1)-C(2)-Br(1)	121,9(4)
C(3)-C(2)-Br(1)	115,1(4)
O(1)-C(3)-N(1)	121,2(5)
O(1)-C(3)-C(2)	126,8(5)
N(1)-C(3)-C(2)	111,9(5)
N(2)-C(4)-N(1)	125,1(5)
N(2)-C(4)-S(1)	123,6(4)
N(1)-C(4)-S(1)	111,3(3)
C(6)-C(5)-N(1)	110,0(5)
C(6)-C(5)-C(7)	125,9(5)
N(1)-C(5)-C(7)	124,1(5)
C(5)-C(6)-S(1)	114,8(5)
N(3)-C(8)-C(1)	110,5(4)
N(3)-C(8)-C(9)	109,4(5)
C(1)-C(8)-C(9)	108,6(4)
C(15)-C(10)-C(11)	119,6(5)
C(15)-C(10)-C(16)	121,2(5)
C(11)-C(10)-C(16)	119,1(5)
C(12)-C(11)-C(10)	119,8(5)
C(11)-C(12)-C(13)	121,5(6)
C(12)-C(13)-C(14)	118,4(5)
C(13)-C(14)-C(15)	121,0(5)
C(10)-C(15)-C(14)	119,6(5)
O(2)-C(16)-C(10)	112,3(4)
O(2)-C(16)-C(17)	113,0(5)
C(10)-C(16)-C(17)	106,3(4)
O(4)-C(17)-O(3)	125,1(5)
O(4)-C(17)-C(16)	116,1(5)
O(3)-C(17)-C(16)	118,8(5)

Bảng A3. Các tham số dịch chuyển không đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) (sử dụng phép biến đổi đối xứng để tạo ra các nguyên tử tương đương. Số mũ của yếu tố dịch chuyển không đẳng hướng có dạng: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	27(1)	40(1)	36(1)	-4(1)	-6(1)	-9(1)
S(1)	27(1)	24(1)	33(1)	2(1)	-5(1)	-7(1)
O(1)	54(3)	56(3)	33(3)	9(2)	-21(2)	-11(2)
O(2)	41(3)	13(2)	46(3)	3(2)	6(2)	4(2)
O(3)	33(2)	14(2)	35(2)	5(2)	-7(1)	0(2)
O(4)	31(3)	21(2)	44(3)	-1(2)	8(2)	0(2)
N(1)	22(2)	22(2)	21(2)	1(2)	-3(2)	-3(2)
N(2)	26(3)	21(2)	26(3)	5(2)	-2(2)	0(2)
N(3)	27(3)	22(3)	19(3)	4(2)	3(2)	-8(2)
C(1)	16(3)	19(3)	26(3)	-4(2)	0(2)	-3(2)
C(2)	13(3)	23(3)	29(3)	1(3)	1(2)	-2(2)
C(3)	29(3)	31(3)	27(3)	-1(3)	-5(3)	2(3)
C(4)	23(3)	17(3)	20(3)	4(2)	0(2)	1(2)
C(5)	26(3)	22(3)	29(3)	11(3)	6(3)	-2(2)
C(6)	22(3)	17(3)	40(4)	4(3)	0(3)	-4(3)
C(7)	56(5)	36(4)	31(4)	11(3)	1(4)	-2(4)
C(8)	23(3)	21(3)	26(3)	-7(3)	-4(2)	-4(2)
C(9)	34(5)	21(3)	41(5)	-3(3)	6(3)	-9(3)
C(10)	23(3)	17(3)	23(3)	1(2)	6(3)	9(3)
C(11)	26(3)	22(3)	31(4)	1(3)	3(3)	-6(3)
C(12)	26(3)	19(3)	38(4)	-7(3)	-4(3)	11(3)
C(13)	37(3)	22(3)	32(4)	3(2)	5(3)	8(3)
C(14)	22(4)	25(3)	45(4)	8(3)	10(3)	0(3)
C(15)	27(3)	20(3)	33(3)	-1(3)	7(3)	6(3)
C(16)	30(3)	10(3)	31(3)	-2(2)	1(3)	3(3)
C(17)	29(3)	18(3)	22(3)	1(2)	-3(3)	6(3)

Bảng A4. Tọa độ hydro ($\times 10^4$) và các tham số dịch chuyển đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

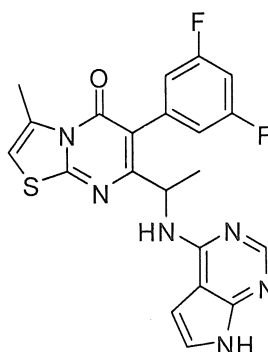
	x	y	z	U(eq)
H(2)	-3600(200)	-1860(80)	-110(30)	160(40)
H(3)	4250(110)	910(50)	254(19)	59(17)
H(3A)	1260(150)	1240(60)	310(20)	80(20)
H(3B)	2910(100)	2160(50)	266(19)	27(18)
H(6)	-3610(100)	-2890(40)	1579(18)	25(18)
H(7)	-2240(160)	-3020(80)	2480(30)	120(30)
H(7A)	-1360(90)	-1900(50)	2583(17)	30(17)
H(7B)	640(120)	-2750(50)	2426(19)	41(19)
H(8)	4800(80)	1970(40)	1003(17)	28(15)
H(9)	2070(100)	3440(50)	950(20)	56(19)
H(9A)	1570(110)	2790(50)	1430(20)	60(20)
H(9B)	-210(100)	2520(50)	1035(19)	34(19)
H(11)	-3890(80)	-1350(40)	-963(14)	16(12)
H(12)	-3720(100)	-740(50)	-1780(20)	60(20)
H(13)	-670(100)	380(40)	-2129(18)	40(15)
H(14)	2390(110)	910(50)	-1573(18)	45(17)
H(15)	2710(120)	320(50)	-760(20)	70(20)
H(16)	780(100)	840(40)	-125(18)	50(16)

Bảng A5. Góc xoắn [độ]

C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	5,5(7)
C(4)-N(2)-C(1)-C(8)	-168,8(4)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-5,2(8)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	168,7(5)
N(2)-C(1)-C(2)-Br(1)	176,5(4)
C(8)-C(1)-C(2)-Br(1)	-9,6(7)
C(4)-N(1)-C(3)-O(1)	-177,1(5)
C(5)-N(1)-C(3)-O(1)	4,4(8)
C(4)-N(1)-C(3)-C(2)	3,3(7)
C(5)-N(1)-C(3)-C(2)	-175,2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-179,0(5)
Br(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-0,7(8)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	0,6(7)
Br(1)-C(2)-C(3)-N(1)	179,0(3)
C(1)-N(2)-C(4)-N(1)	-1,5(7)
C(1)-N(2)-C(4)-S(1)	178,2(4)
C(3)-N(1)-C(4)-N(2)	-3,0(7)
C(5)-N(1)-C(4)-N(2)	175,6(5)
C(3)-N(1)-C(4)-S(1)	177,2(4)
C(5)-N(1)-C(4)-S(1)	-4,1(5)
C(6)-S(1)-C(4)-N(2)	-177,2(5)
C(6)-S(1)-C(4)-N(1)	2,5(4)
C(4)-N(1)-C(5)-C(6)	3,8(6)
C(3)-N(1)-C(5)-C(6)	-177,6(5)
C(4)-N(1)-C(5)-C(7)	-175,8(6)
C(3)-N(1)-C(5)-C(7)	2,8(8)
N(1)-C(5)-C(6)-S(1)	-1,8(6)
C(7)-C(5)-C(6)-S(1)	177,7(5)
C(4)-S(1)-C(6)-C(5)	-0,4(5)
N(2)-C(1)-C(8)-N(3)	-34,3(6)
C(2)-C(1)-C(8)-N(3)	151,4(5)
N(2)-C(1)-C(8)-C(9)	85,7(6)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-88,6(6)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1,5(8)
C(16)-C(10)-C(11)-C(12)	174,9(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0,0(8)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1,0(8)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0,6(8)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	1,9(8)
C(16)-C(10)-C(15)-C(14)	-174,4(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0,9(8)
C(15)-C(10)-C(16)-O(2)	-141,3(5)
C(11)-C(10)-C(16)-O(2)	42,3(7)

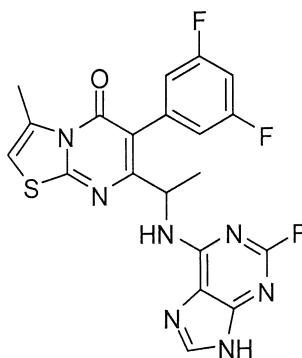
C(15)-C(10)-C(16)-C(17)	94,7(6)
C(11)-C(10)-C(16)-C(17)	-81,7(6)
O(2)-C(16)-C(17)-O(4)	-15,1(7)
C(10)-C(16)-C(17)-O(4)	108,4(5)
O(2)-C(16)-C(17)-O(3)	167,6(4)
C(10)-C(16)-C(17)-O(3)	-68,9(6)

Ví dụ 17. 6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



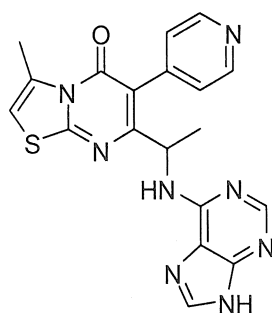
Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on hydroclorua (0,030g, 0,084mmol), 4-clopyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,013g, 0,084mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,044ml, 0,25mmol) trong rượu isopropyl (0,2ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C, trong ống kín, trong thời gian ba ngày. Tinh chế hỗn hợp thu được trên sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₁H₁₇F₂N₆OS(M+H)⁺: m/z = 439,1; thực tế thu được: 439,1.

Ví dụ 18. 6-(3,5-diflophenyl)-7-{1-[(2-flo-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-metyl-5H-[1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

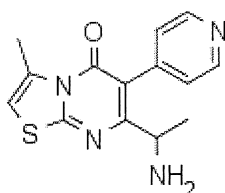


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on hydroclorua (0,030g, 0,084mmol), 2-flo-6-clopurin (0,015g, 0,084mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,044ml, 0,25mmol) trong rượu isopropyl (0,2ml) gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C, trong ống kín, trong thời gian ba ngày. Tinh chế hỗn hợp thu được trên sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₅F₃N₇OS(M+H)⁺: m/z = 458,1; thực tế thu được: 458,0.

Ví dụ 19. 3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-6-pyridin-4-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



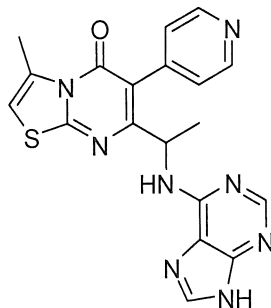
Bước 1. 7-(1-aminoethyl)-3-metyl-6-pyridin-4-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,19mL, 0,19mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-3-metyl-6-pyridin-4-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,050g, 0,16mmol) trong tetrahydrofuran (0,5ml) và nước (0,12ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat (EtOAc) vào hỗn hợp và chiết hỗn hợp này hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã được kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn, được thể hiện trên hai đỉnh với khối lượng mong muốn giống nhau, được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho

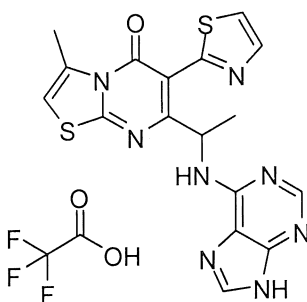
$C_{14}H_{15}N_4OS(M+H)^+$: $m/z = 287,1$; thực tế thu được: 287,0.

Bước 2. 3-Metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-pyridin-4-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

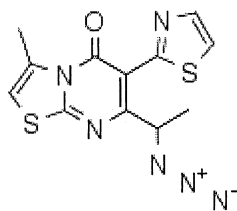


Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,064g, 0,32mmol), 7-(1-aminoetyl)-3-metyl-6-pyridin-4-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,046g, 0,16mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,056ml, 0,32mmol) trong etanol (0,5ml) trong môi trường nitơ được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được cho bay hơi và căn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) thu được sản phẩm dưới dạng bazơ tự do. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$: $m/z = 405,1$; thực tế thu được: 405,1.

Ví dụ 20. Muối của axit 3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

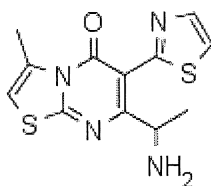


Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



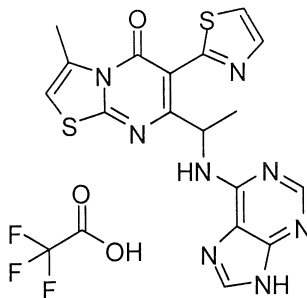
Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (18mg, 0,016mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,10g, 0,32mmol) và 2-(tributylstannyl)-1,3-thiazol (143mg, 0,382mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat trong hexan từ 0 đến 60%, thu được sản phẩm mong muốn (73mg, 72%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{12}H_{11}N_6OS_2(M+H)^+$: $m/z = 319,0$; thực tế thu được: 319,0.

Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



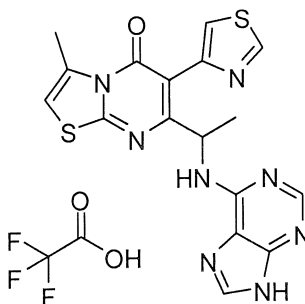
Bổ sung dung dịch chứa trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,11ml, 0,11mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,030g, 0,094mmol) trong tetrahydrofuran (0,3ml) và nước (0,068ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa được bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{12}H_{13}N_4OS_2(M+H)^+$: $m/z = 293,1$; thực tế thu được: 293,0.

Bước 3. Muối của axit 3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

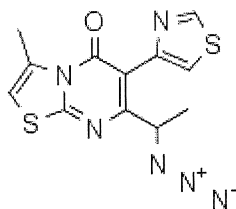


Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,038g, 0,19mmol), 7-(1-aminoetyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,028g, 0,096mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,033ml, 0,19mmol) trong etanol (0,3ml) được gia nhiệt đến hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,05% (TFA)) thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{17}H_{15}N_8OS_2(M+H)^+$: $m/z = 411,1$; thực tế thu được: 411,0.

Ví dụ 21. Muối của axit 3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

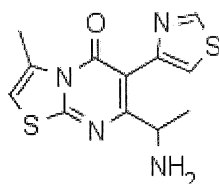


Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



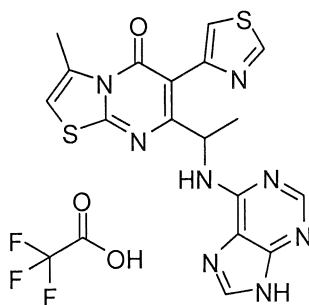
Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (18,4mg, 0,0159mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,10g, 0,32mmol) và 4-(tributylstannyl)-1,3-thiazol (143mg, 0,382mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan từ 0 đến 60% thu được sản phẩm mong muốn (82mg, 81%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{12}H_{11}N_6OS_2(M+H)^+$: $m/z = 319,0$; thực tế thu được: 319,0.

Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



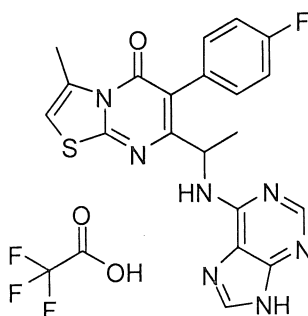
Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,113ml, 0,113mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,030g, 0,094mmol) trong tetrahydrofuran (0,3ml) và nước (0,068ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{12}H_{13}N_4OS_2(M+H)^+$: $m/z = 293,1$; thực tế thu được: 293,0.

Bước 3. Muối của axit 3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

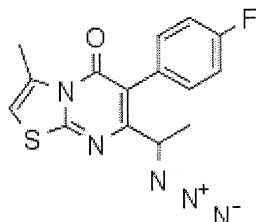


Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,038g, 0,19mmol), 7-(1-aminoethyl)-3-metyl-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,028g, 0,096mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,033ml, 0,19mmol) trong etanol (0,3ml) được gia nhiệt hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{17}H_{15}N_8OS_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 411,1$; thực tế thu được: 411,0.

Ví dụ 22. Muối của axit 6-(4-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



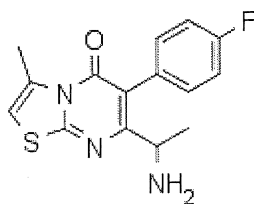
Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-6-(4-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat 1M trong nước (0,38ml, 0,38mmol) và tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (18mg, 0,016mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-

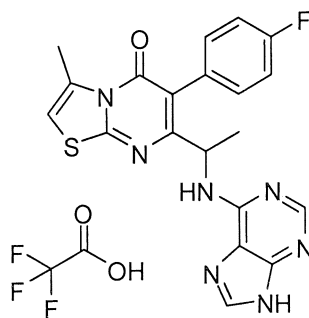
bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,10g, 0,32mmol) và axit 4-flophenylboronic (53mg, 0,38mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô. Hỗn hợp thô được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan từ 0 đến 40% thu được sản phẩm mong muốn (69mg, 66%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 330,1$; thực tế thu được: 330,0.

Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(4-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



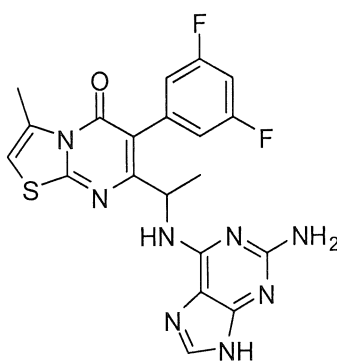
Bổ sung dung dịch trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,226ml, 0,226mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(4-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,062g, 0,19mmol) trong tetrahydrofuran (0,6ml) và nước (0,14ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp này và sau đó hỗn hợp này được chiết hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng diclometan. Rửa các lớp hữu cơ đã được kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 304,1$; thực tế thu được: 304,1.

Bước 3. Muối của axit 6-(4-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

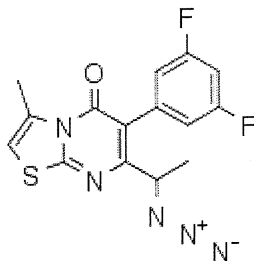


Hỗn hợp gồm 6-bromo-9H-purin (0,076g, 0,38mmol), 7-(1-aminoethyl)-6-(4-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,058g, 0,19mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,066ml, 0,38mmol) trong etanol (0,6ml) được gia nhiệt hồi lưu trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và cặn được tinh chế thu được trên sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: $m/z = 422,1$; thực tế thu được: 422,1.

Ví dụ 23. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

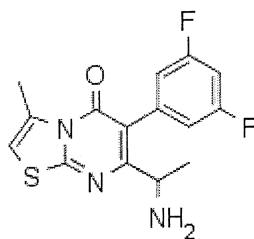


Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (5,92ml, 5,92mmol) và tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (0,27g, 0,24mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (1,24g, 3,95mmol) và axit (3,5-diflophenyl)boronic (0,748g, 4,74mmol) trong 1,4-dioxan (25ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô. Cặn được tinh chế trên silicagel (EtOAc/Hex từ 0 đến 40%) thu được sản phẩm mong muốn (0,42g, 31%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 348,1$; thực tế thu được: 348,0. Sản phẩm được tách bằng phương pháp HPLC không đối xứng (Cột ChiralPak IA: 20 x 250mm, 5 μm ; Pha động: Etanol 5% - hexan 95%; Tốc độ dòng: 15ml/phút) thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Trên thiết bị phân tích HPLC (Cột ChiralPak IA: 4,6 x 250mm, 5 μm ; Pha động: Etanol 5% - hexan 95%; Tốc độ dòng: 1ml/phút), chất đồng phân đối ảnh thứ nhất có thời gian lưu là 7,78 phút và chất thứ hai có thời gian lưu là 8,61 phút.

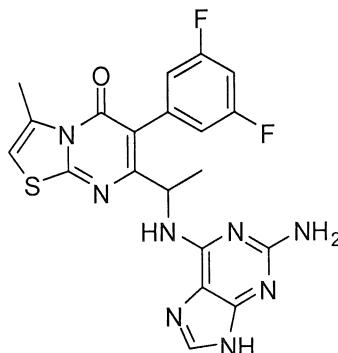
Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,52ml, 0,52mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,15g, 0,43mmol) (đỉnh thứ nhất từ tách không đối xứng) trong tetrahydrofuran (2ml) và nước (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung EtOAc vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1N (ba lần). Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng Na_2CO_3 rắn và chiết bằng diclometan (hai lần). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô thu được sản phẩm mong muốn (134mg, 96,6%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 322,1$; thực

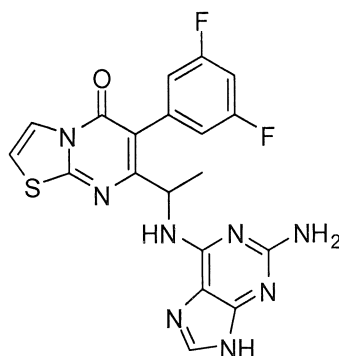
tế thu được: 322,0.

Bước 3. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

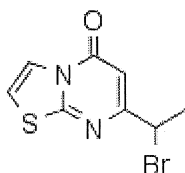


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on tinh khiết quang học (0,13g, 0,40mmol) đã được điều chế ở trên, 2-amino-6-bromopurin (0,10g, 0,47mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,085ml, 0,49mmol) trong etanol (1ml) ở nhiệt độ 110°C được gia nhiệt qua đêm. Phân tích LCMS cho thấy biến đổi không hoàn toàn. Bổ sung thêm 0,5 đương lượng 2-amino-6-bromopurin và 1,0 đương lượng N,N-diisopropyletylamin vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong một ngày nữa. Phân tích LCMS cho thấy chất rắn là 2-amino-6-bromopurin. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế ((Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn (0,095g, 52%). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₇F₂N₈OS(M+H)⁺: m/z = 455,1; thực tế thu được: 455,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,67 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,17 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,89 (1H, br s), 5,45 (2H, br s), 5,03 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm. ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376,3 MHz) δ -111 ppm.

Ví dụ 24. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

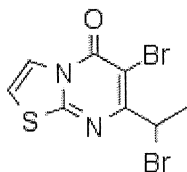


Bước 1. 7-(1-Bromoethyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Khuấy hỗn hợp gồm axit polyphosphoric (73,8g, 677mmol), 1,3-thiazol-2-amin (12,3g, 123mmol) và methyl 4-bromo-3-oxopentanoat (34,8g, 166mmol) ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, bổ sung từ từ dung dịch NaOH trong nước lạnh như đá 10% để điều chỉnh độ pH = 7. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm khô trong không khí chất kết tủa đã thu gom thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_8H_8BrN_2OS(M+H)^+$: $m/z = 259,0$; thực tế thu được: 259,0.

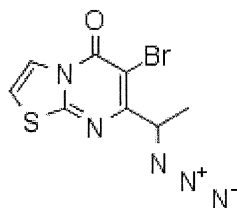
Bước 2. 6-bromo-7-(1-Bromoethyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Khuấy hỗn hợp gồm 7-(1-Bromoethyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (17,5g, 67,5mmol) và N-bromosuccinimide (14,2g, 79,8mmol) trong axetonitril (400ml) ở nhiệt độ 80°C trong môi trường N_2 qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, hòa tan chất rắn thu được trong diclometan, tiếp đó là rửa bằng nước, dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó cô thu được sản phẩm thô (3,7g), mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Phân tích

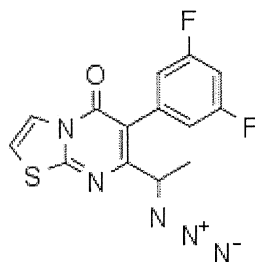
LCMS tính toán cho $C_8H_7Br_2N_2OS(M+H)^+$: $m/z = 336,9$; thực tế thu được: 336,9.

Bước 3. 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



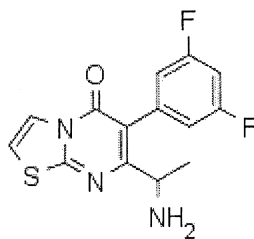
Khuấy hỗn hợp gồm 6-bromo-7-(1-bromoethyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (3,7g, 11mmol) và natri azit (1,4g, 22mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khi pha loãng bằng dung dịch etyl axetat, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 , cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 60%) thu được sản phẩm mong muốn (2,16g). Phân tích LCMS tính toán cho $C_8H_7BrN_5OS(M+H)^+$: $m/z = 300,0$; thực tế thu được: 300,0.

Bước 4. 7-(1-azidoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



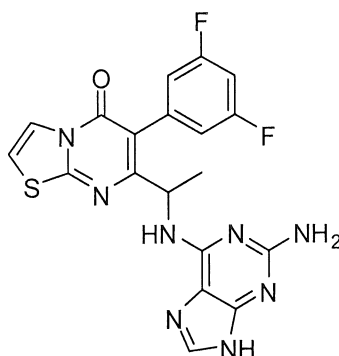
Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (2,2ml, 2,2mmol) và tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (0,096g, 0,083mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,50g, 1,7mmol) và axit (3,5-diflophenyl)boronic (0,31g, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $100^\circ C$ qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 45%) thu được sản phẩm mong muốn (0,30g, 53%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{14}H_{10}F_2N_5OS(M+H)^+$: $m/z = 334,1$; thực tế thu được: 334,0.

Bước 5. 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (1,06ml, 1,06mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,295g, 0,885mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1N (ba lần). Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng NaHCO_3 rắn và chiết bằng diclometan (hai lần). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô thu được hợp chất mong muốn (0,241g, 88,6%), mà được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 308,1$; thực tế thu được: 308,0.

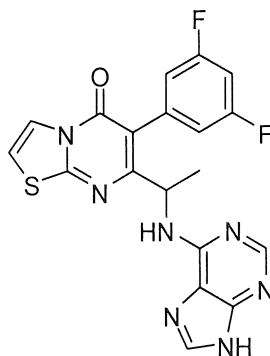
Bước 6. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,040g, 0,13mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,056g, 0,26mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,045ml, 0,26mmol) trong ethanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS

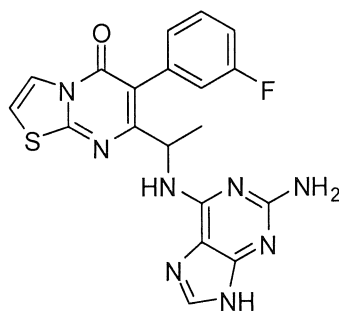
điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%), thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 441,1$; thực tế thu được: 441,1.

Ví dụ 25. 6-(3,5-diflophenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

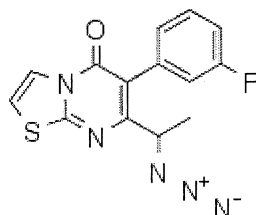


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3,5-diflophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,037g, 0,12mmol), 6-bromo-9H-purin (0,048g, 0,24mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,042ml, 0,24mmol) trong etanol (0,5ml) ở nhiệt độ 110°C được gia nhiệt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_7\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 426,1$; thực tế thu được: 426,0. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,99 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,24 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,88 (1H, br s), 5,41 (2H, br s), 5,05 (1H, m), 1,27 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -111 ppm.

Ví dụ 26. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-flophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

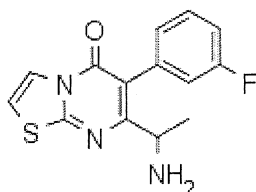


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-(3-flophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (2,1ml, 2,1mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,092g, 0,080mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,48g, 1,6mmol) và axit (3-flophenyl)boronic (0,27g, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 50%) thu được hợp chất mong muốn (0,32g, 63%). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₄H₁₁FN₅OS(M+H)⁺: m/z = 316,1; thực tế thu được: 316,0.

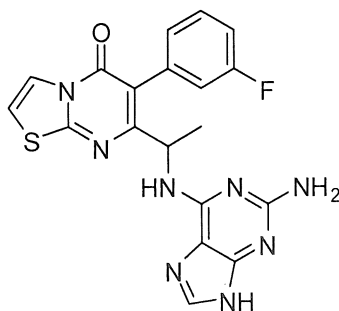
Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (1,22ml, 1,22mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(3-flophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,32g, 1,0mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat

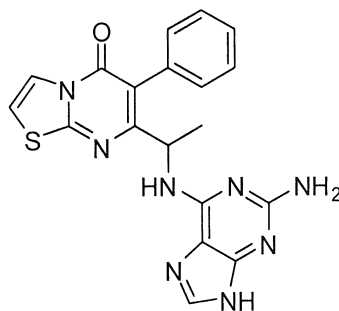
vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1N (ba lần). Trung hòa phần chiết đã kết hợp bằng NaHCO_3 rắn và chiết bằng diclometan (hai lần). Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô thu được sản phẩm mong muốn (0,17g, 58%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 290,1$; thực tế thu được: 290,0.

Bước 3. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-flophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

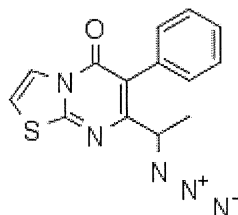


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3-flophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,025g, 0,086mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,033g, 0,16mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,027ml, 0,16mmol) trong ethanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 423,1$; thực tế thu được: 423,0. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,98 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,46 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,84 (1H, br s), 5,41 (1H, br s), 5,07 (1H, m), 1,26 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376,3 MHz) δ -114 ppm.

Ví dụ 27. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

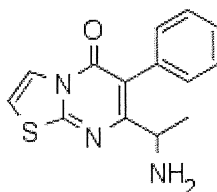


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (1,5ml, 1,5mmol) và tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (0,065g, 0,057mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,34g, 1,1mmol) và axit phenylboronic (0,16g, 1,4mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 , cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 50%) thu được sản phẩm mong muốn (0,23g, 68%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 298,1$; thực tế thu được: 298,0.

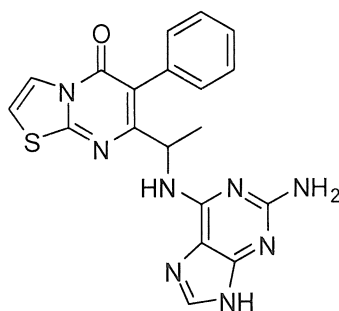
Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,93ml, 0,93mmol) vào dung dịch có khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,23g, 0,77mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl

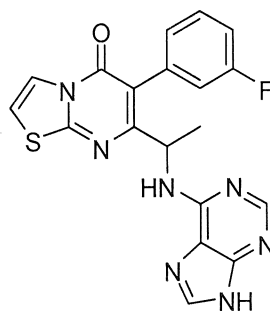
axetat vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (ba lần). Trung hòa phần chiết đã kết hợp bằng NaHCO_3 rắn và chiết bằng diclometan (hai lần). Lốp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô phần này thu được hợp chất mong muốn (0,13g, 62%). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 272,1$; thực tế thu được: 272,0.

Bước 3. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



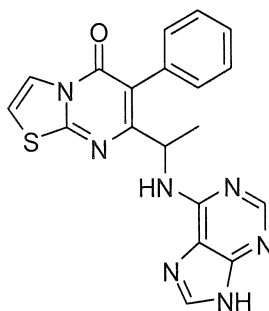
Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,025g, 0,092mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,035g, 0,16mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,029ml, 0,16mmol) trong ethanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 405,1$; thực tế thu được: 405,1. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,0,1 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,47 (2H, m), 7,40 (3H, m), 6,79 (1H, br s), 5,48 (2H, br s), 5,13 (1H, m), 1,29 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm.

Ví dụ 28. 6-(3-flophenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



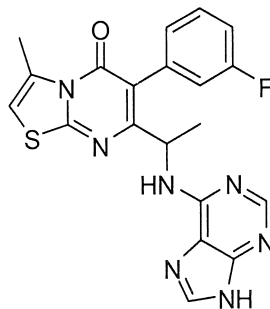
Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(3-fluorophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,025g, 0,086mmol), 6-bromo-9H-purin (0,031g, 0,16mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,027ml, 0,16mmol) trong ethanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₁₉H₁₅FN₇OS(M+H)⁺: m/z = 408,1; thực tế thu được: 408,0.

Ví dụ 29. 6-phenyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

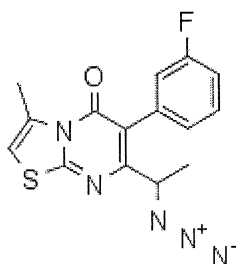


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,025g, 0,092mmol), 6-bromo-9H-purin (0,033g, 0,16mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,029ml, 0,16mmol) trong ethanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₁₉H₁₆N₇OS(M+H)⁺: m/z = 390,1; thực tế thu được: 390,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,44~7,33 (6H, m), 5,15 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 7,2 Hz) ppm.

Ví dụ 30. 6-(3-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

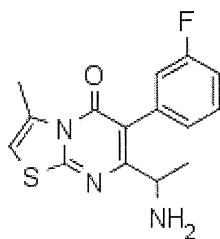


Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



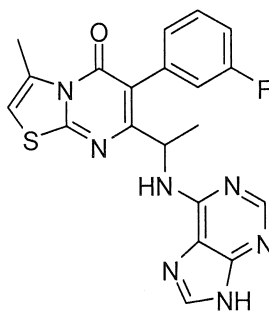
Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (2,1ml, 2,1mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,092g, 0,080mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,50g, 1,6mmol) và axit (3-flophenyl)boronic (0,27g, 1,9mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat /hexan từ 0 đến 40%) thu được sản phẩm mong muốn (0,32g, 61%). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₃FN₅OS(M+H)⁺: m/z = 330,1; thực tế thu được: 330,0. Sản phẩm được đưa vào tách HPLC không đối xứng (Cột ChiralPak IA: 20 x 250mm, 5μm; Pha động: Etanol 10%–hexan 90%; Tốc độ dòng: 18ml/phút) thu được hai chất đồng phân đối ảnh. Trên thiết bị phân tích HPLC (Cột ChiralPak IA: 4,6 x 250mm, 5μm; Pha động: Etanol 10%-hexan 90%; Tốc độ dòng: 1ml/phút), chất đồng phân đối ảnh thứ nhất có thời gian lưu là 6,38 phút và đỉnh thứ hai có thời gian lưu là 6,99 phút.

Bước 2. 7-(1-aminoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,52ml, 0,52mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,14g, 0,42mmol) (đỉnh thứ nhất từ tách không đối xứng) trong tetrahydrofuran (3ml) và nước (0,5ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1N (ba lần). Các phần chiết đã kết hợp được trung hòa bằng NaHCO_3 rắn và chiết bằng diclometan (ba lần). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và cô để thu được sản phẩm thô (0,125g) được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 304,1$; thực tế thu được: 304,0.

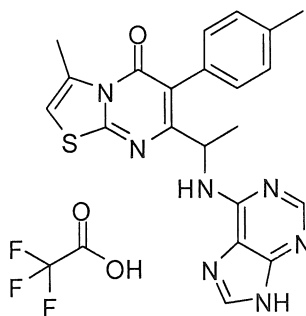
Bước 3. 6-(3-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



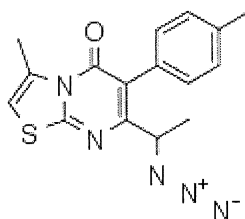
Hỗn hợp gồm chất đồng phân đối ảnh duy nhất 7-(1-aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,125g, 0,412mmol) đã điều chế ở trên, 6-bromo-9H-purin (0,148g, 0,742mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,144ml, 0,824mmol) trong etanol (1,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH_4OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn (0,076g,

44%). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: $m/z = 422,1$; thực tế thu được: 422,0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8,05 (2H, s), 7,43 (1H, m), 7,24~7,14 (5H, m), 6,99 (1H, s), 5,08 (1H, m), 2,59 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,5$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -114 ppm.

Ví dụ 31. Muối của axit 3-metyl-6-(4-metylphenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



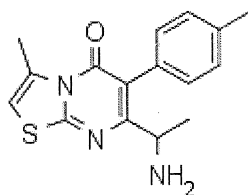
Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-3-metyl-6-(4-metylphenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,38ml, 0,38mmol) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimetyl-amino)phenyl]phosphoranyl})paladi (0,011g, 0,015mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,080g, 0,25mmol) và axit (4-metylphenyl)boronic (0,042g, 0,31mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ $100^\circ C$ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, cô và sau đó tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 25%) thu được sản phẩm mong muốn (50mg). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{16}H_{16}N_5OS(M+H)^+$: $m/z = 326,1$; thực tế thu được: 326,0.

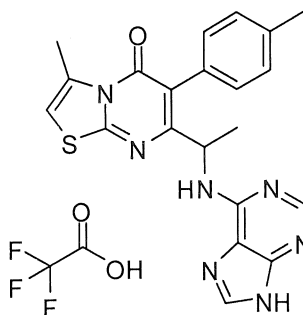
Bước 2. 7-(1-aminoetyl)-3-metyl-6-(4-metylphenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-

on



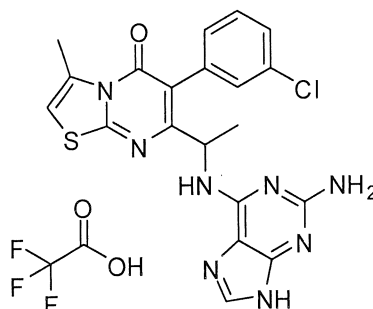
Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,23ml, 0,23mmol) vào dung dịch 7-(1-azidoethyl)-3-metyl-6-(4-metylphenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,050g, 0,15mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thu được sản phẩm thô (40mg) và sản phẩm này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{16}H_{18}N_3OS(M+H)^+$: $m/z = 300,1$; thực tế thu được: 300,1.

Bước 3. 3-metyl-6-(4-metylphenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

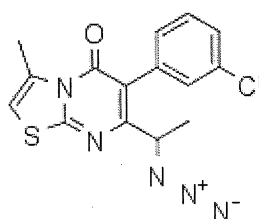


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-3-metyl-6-(4-metylphenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,040g, 0,13mmol), 6-bromo-9H-purin (0,040g, 0,20mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,046ml, 0,27mmol) trong ethanol (0,3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%), thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{21}H_{20}N_7OS(M+H)^+$: $m/z = 418,1$; thực tế thu được: 418,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,57 (1H, br s), 8,39 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,19 (4H, s), 7,02 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,17 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,32 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm.

Ví dụ 32. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

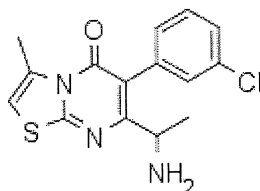


Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,5ml, 0,5mmol) và tetrakis-(triphenylphosphin)paladi(0) (0,022g, 0,019mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,12g, 0,38mmol) và axit (3-clophenyl)boronic (0,072g, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat /hexan từ 0 đến 30%) thu được sản phẩm mong muốn. Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₃ClN₅OS(M+H)⁺: m/z = 346,1; thực tế thu được: 346,0.

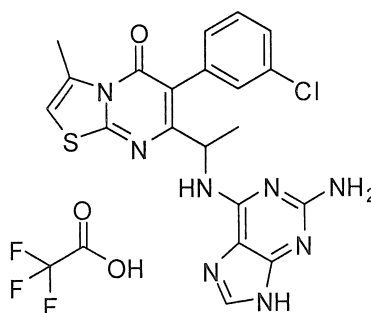
Bước 2. 7-(1-aminoetyl)-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,35ml, 0,35mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoetyl)-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo-

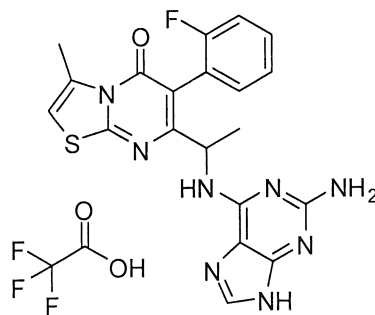
[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,10g, 0,29mmol) trong tetrahydrofuran (3ml, 40mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thu được sản phẩm thô (0,090g) và sản phẩm này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{15}ClN_3OS(M+H)^+$: $m/z = 320,1$; thực tế thu được: 320,0.

Bước 3. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

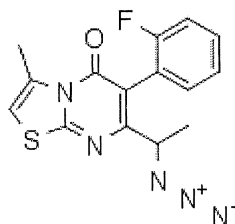


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,045g, 0,14mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,060g, 0,28mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,049ml, 0,28mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 453,1$; thực tế thu được: 453,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,13 (1H, s), 7,48~7,12 (8H, s), 6,55 (1H, br s), 5,14 (1H, m), 1,33 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm.

Ví dụ 33. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(2-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

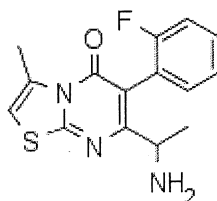


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-(2-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,8ml, 0,8mmol) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (0,014g, 0,019mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,12g, 0,38mmol) và axit (2-flophenyl)boronic (0,064g, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 35%) thu được sản phẩm mong muốn (87mg). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₃FN₅OS(M+H)⁺: m/z = 330,1; thực tế thu được: 330,0.

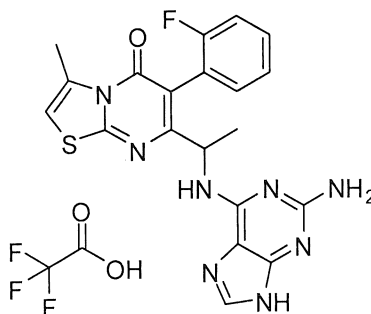
Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(2-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,32ml, 0,32mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(2-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,087g, 0,26mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô

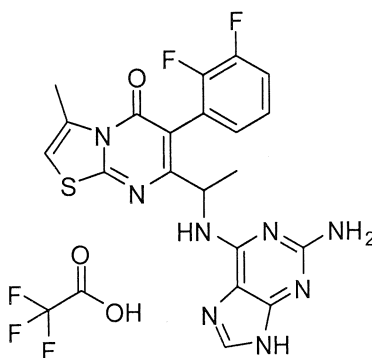
thu được sản phẩm thô (0,080g) và sản phẩm này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$: $m/z = 304,1$; thực tế thu được: 304,0.

Bước 3. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(2-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

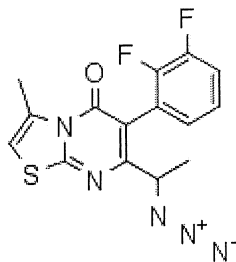


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(2-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,040g, 0,13mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,056g, 0,26mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,046ml, 0,26mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ $110^{\circ}C$ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (muối TFA). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{18}FN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 437,1$; thực tế thu được: 437,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,77 (1H, br s), 8,14 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,28 (4H, m), 7,14 (1H, m), 5,13 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,42 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,28 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -113,8, -114 ppm.

Ví dụ 34. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

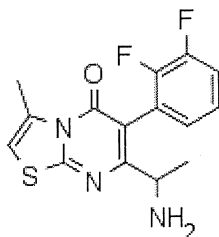


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,57ml, 0,57mmol) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (0,014g, 0,019 mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,12g, 0,38mmol) và axit (2,3-diflophenyl)boronic (0,072g, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 30%) thu được sản phẩm mong muốn (83mg). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₂F₂N₅OS(M+H)⁺: m/z = 348,1; thực tế thu được: 348,0.

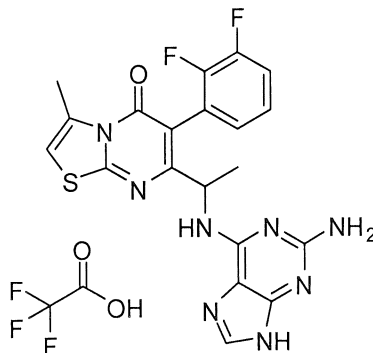
Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,29ml, 0,29mmol) vào dung dịch 7-(1-azidoethyl)-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,083g, 0,24mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô thu được sản phẩm thô (0,076g) và sản phẩm này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính

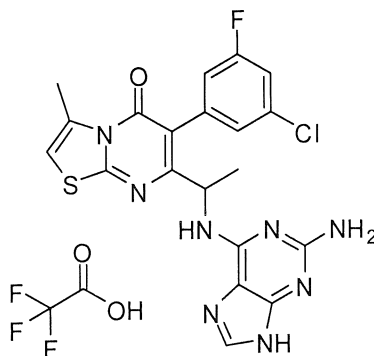
toán cho $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$: $m/z = 322,1$; thực tế thu được: 322,0.

Bước 3. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

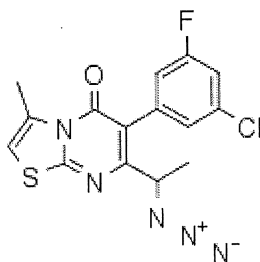


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,038g, 0,12mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,051g, 0,24mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041ml, 0,24mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang (muối TFA). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$: $m/z = 455,1$; thực tế thu được: 455,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,12 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,45 (1H, m), 7,30~7,23 (3H, m), 7,18~7,11 (3H, m), 6,56 (1H, s), 5,16 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,44 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,30 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm.

Ví dụ 35. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

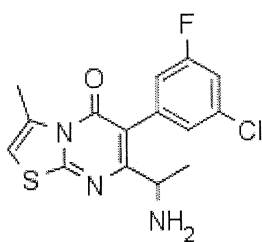


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,5ml, 0,5mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,022g, 0,019mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,12g, 0,38mmol) và axit (3-clo-5-flophenyl)boronic (0,080g, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 25%) thu được sản phẩm mong muốn (0,077g, 55%). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₂ClFN₅OS(M+H)⁺: m/z = 364,0; thực tế thu được: 364,0.

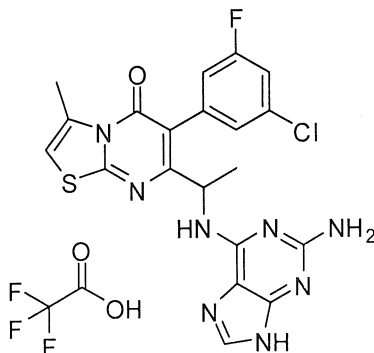
Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,25ml, 0,25mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,077g, 0,21mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô thu được sản phẩm thô (0,070g) và sản phẩm này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₄ClFN₃OS(M+H)⁺: m/z = 338,1; thực tế thu được:

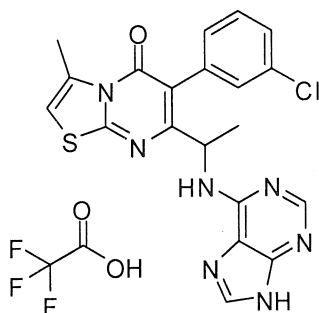
338,0.

Bước 3. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,035g, 0,10mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,058g, 0,27mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,047ml, 0,27mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}ClFN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 471,1$; thực tế thu được: 471,0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,79 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,16 (1H, s), 7,39 (3H, m), 7,21 (2H, s), 7,18 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,13 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,37 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -112 ppm.

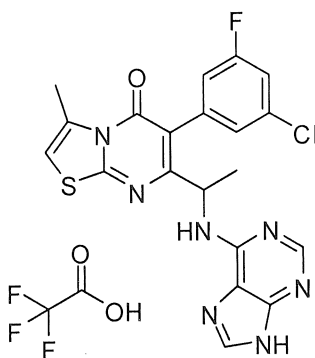
Ví dụ 36. Muối của axit 6-(3-clophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-

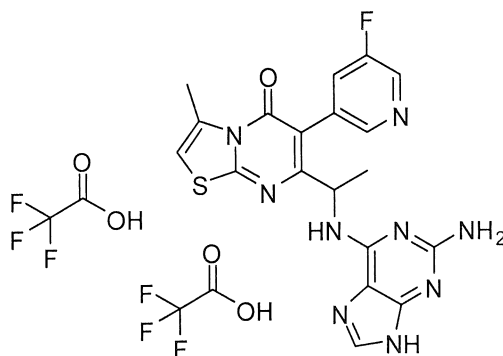
a]pyrimidin-5-on (0,045g, 0,14mmol), 6-bromo-9H-purin (0,056g, 0,28mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,049ml, 0,28mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%), thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$: $m/z = 438,1$; thực tế thu được: 438,0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,29 (1H, s), 7,46 (3H, m), 7,37 (1H, m), 7,08 (1H, s), 5,14 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,37 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm.

Ví dụ 37. Muối của axit 6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

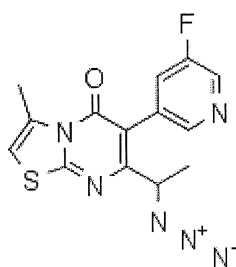


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(3-clo-5-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,035g, 0,10mmol), 6-bromo-9H-purin (0,041g, 0,21mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,036ml, 0,21mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{16}ClFN_7OS(M+H)^+$: $m/z = 456,1$; thực tế thu được: 456,0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,52 (1H, br s), 8,39 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,33~7,27 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,15 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,41 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -112 ppm.

Ví dụ 38. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

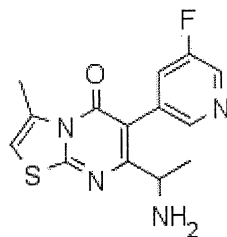


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



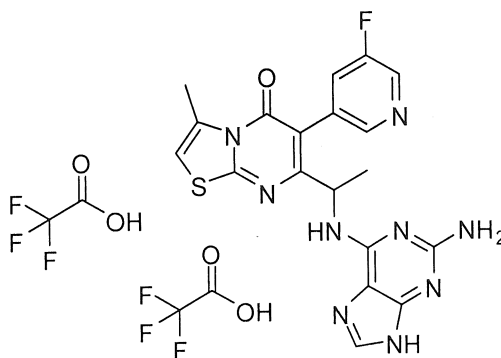
Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,57ml, 0,57mmol) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (0,014g, 0,020 mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,12g, 0,38mmol) và 3-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (0,10g, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng ethyl axetat, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (ethyl axetat/hexan từ 0 đến 45%) thu được sản phẩm mong muốn (0,020g, 16%). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₄H₁₂FN₆OS(M+H)⁺: m/z = 331,1; thực tế thu được: 331,0.

Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



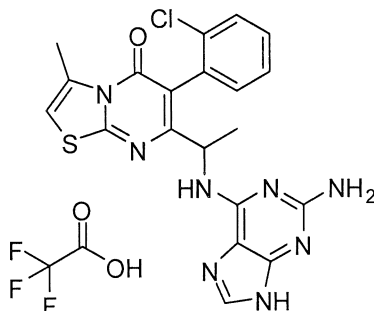
Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,079ml, 0,079mmol) vào dung dịch 7-(1-azidoethyl)-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,020g, 0,060mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô thu được sản phẩm thô (0,018g) và sản phẩm này được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{14}H_{14}FN_4OS(M+H)^+$: $m/z = 305,1$; thực tế thu được: 305,0.

Bước 3. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

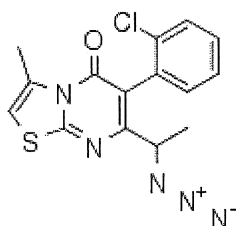


Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (9mg, 0,03mmol), 2-amino-6-bromopurin (9,5mg, 0,044mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,010ml, 0,059mmol) trong etanol (0,3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế trên LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{19}H_{17}FN_9OS(M+H)^+$: $m/z = 438,1$; thực tế thu được: 438,0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,82 (1H, br s), 8,59 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,42 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,77 (1H, dt, $J = 9,6$ và $2,4$ Hz), 7,22~7,16 (4H, m), 5,08 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,37 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -128 ppm.

Ví dụ 39. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(2-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic

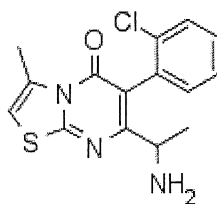


Bước 1. 7-(1-azidoethyl)-6-(2-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



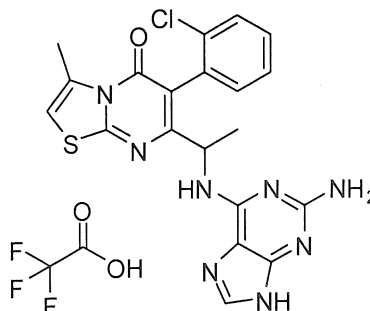
Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,57ml, 0,57mmol) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (0,014g, 0,019 mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,12g, 0,38mmol) và axit (2-clophenyl)boronic (0,072g, 0,46mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 105°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄, cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 30%) thu được sản phẩm mong muốn (0,062g). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₃ClN₅OS(M+H)⁺: m/z = 346,1; thực tế thu được: 346,0.

Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(2-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



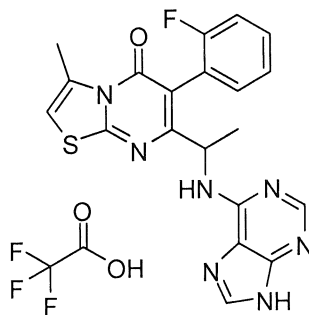
Bổ sung trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,22ml, 0,22mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-(1-azidoethyl)-6-(2-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,062g, 0,18mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô thu được sản phẩm thô (0,056g) và được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. $C_{15}H_{15}ClN_3OS(M+H)^+$: $m/z = 320,1$; thực tế thu được: 320,0.

Bước 3. Muối của axit 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-(2-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



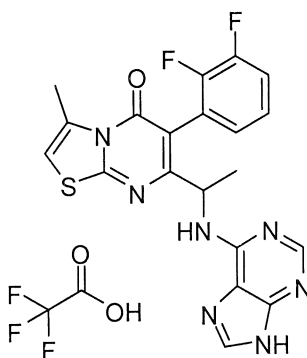
Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(2-clophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,028g, 0,088mmol), 2-amino-6-bromopurin (0,037g, 0,18mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,030ml, 0,18mmol) trong etanol (0,4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được hai chất đồng phân không đối quang dưới dạng muối TFA. Trên thiết bị phân tích HPLC (cột Waters SunFire C18, 2,1x50mm, 5μM; thể tích phun 2μL; tốc độ dòng 3ml/phút; ở gradien từ axetonitril trong nước 2% đến 80% chứa NH₄OH 0,15% trong 3 phút): Đỉnh thứ nhất có thời gian lưu là 1,296 phút; phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 453,1$; thực tế thu được: 453,0. Đỉnh thứ hai có thời gian lưu là 1,431 phút; phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 453,1$; thực tế thu được: 453,0.

Ví dụ 40. Muối của axit 6-(2-flophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(2-fluorophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,040g, 0,13mmol), 6-bromo-9H-purin (0,052g, 0,26mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,046ml, 0,26mmol) trong etanol (0,5ml, 8mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%) thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (muối TFA). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: $m/z = 422,1$; thực tế thu được: 422,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,50 (1H, br s), 8,40 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,36~7,25 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,14 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,48 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -112, -114 ppm.

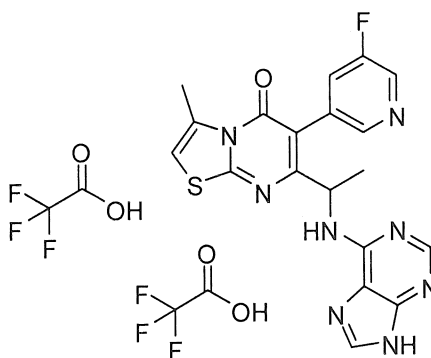
Ví dụ 41. Muối của axit 6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(2,3-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,038g, 0,12mmol), 6-bromo-9H-purin (0,047g, 0,24mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,041ml, 0,24mmol) trong etanol (0,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được tinh chế trên LCMS điều chế (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%), thu được sản

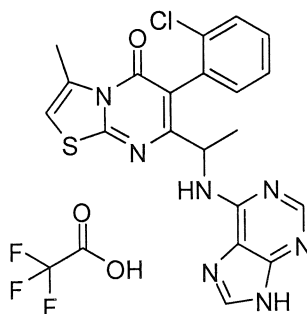
phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang (muối TFA). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: $m/z = 440,1$; thực tế thu được: 440,0. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,38~8,34 (3H, m), 7,49~7,10 (4H, m), 5,12 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,50 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,36 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -137,8, -139,8, -140,0 ppm.

Ví dụ 42. Muối của axit 6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



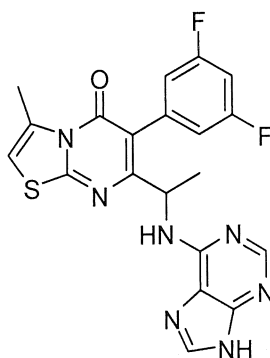
Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoetyl)-6-(5-flopyridin-3-yl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (9mg, 0,03mmol), 6-bromo-9H-purin (8,8mg, 0,044mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,010ml, 0,059mmol) trong etanol (0,3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%), thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{19}H_{16}FN_8OS(M+H)^+$: $m/z = 423,1$; thực tế thu được: 423,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,60 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,47 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,12 (1H, s), 5,09 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,43 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -128 ppm.

Ví dụ 43. Muối của axit 6-(2-clophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(2-chlorophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,028g, 0,088mmol), 6-bromo-9H-purin (0,035g, 0,18mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,030ml, 0,18mmol) trong etanol (0,4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%), thu được hai chất đồng phân không đối quang ở dạng muối TFA. Trên thiết bị phân tích HPLC (Waters SunFire C18, 2,1x50mm, 5μM; thể tích phun 2μl; tốc độ dòng 3ml/phút; ở gradien từ axetonitril trong nước 2% đến 80% chứa NH₄OH 0,15% trong 3 phút): Đỉnh thứ nhất có thời gian lưu là 1,421 phút; phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₇ClN₇OS(M+H)⁺: m/z = 438,1; thực tế thu được: 438,0. Đỉnh thứ hai có thời gian lưu là 1,516 phút; phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₇ClN₇OS(M+H)⁺: m/z = 438,1; thực tế thu được: 438,0. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,36 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,57 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,11 (1H, s), 5,04 (1H, m), 2,64 (1H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm.

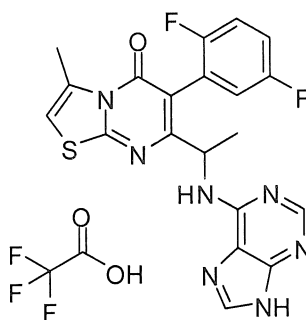
Ví dụ 44. 6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



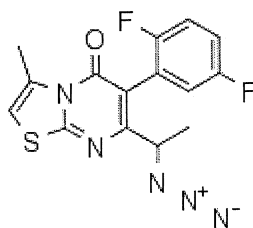
Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,105g, 0,327mmol) (đỉnh thứ nhất từ ví dụ 23, bước 1 tách không đối

xúng), 6-bromo-9H-purin (0,117g, 0,588mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,114ml, 0,654mmol) trong etanol (1,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa NH₄OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn (0,073g, 51%). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₆F₂N₇OS(M+H)⁺: m/z = 440,1; thực tế thu được: 440,0. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,05 (2H, s), 7,34 (1H, br s), 7,18 (1H, m), 7,12 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,01 (1H, s), 5,07 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz) ppm. ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376,3 MHz) δ -111 ppm.

Ví dụ 45. Muối của axit 6-(2,5-diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



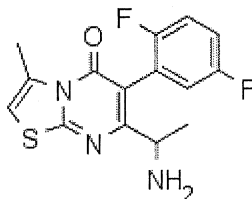
Bước 1. 7-(1-azidoetyl)-6-(2,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 1N (0,38ml, 0,38mmol) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimetylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (0,011g, 0,015mmol) vào hỗn hợp gồm 7-(1-azidoetyl)-6-bromo-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,080g, 0,25mmol) và axit (2,5-diflophenyl)boronic (0,048g, 0,30mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng này bằng etyl axetat,

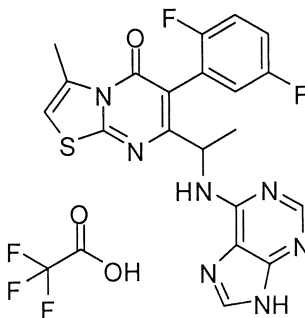
rửa bằng nước, làm khô trên MgSO_4 , sau đó cô và tinh chế trên silicagel (etyl axetat/hexan từ 0 đến 25%) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang (54mg). Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 348,1$; thực tế thu được: 348,0.

Bước 2. 7-(1-aminoethyl)-6-(2,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bổ sung dung dịch trimetylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,23ml, 0,23mmol) vào dung dịch 7-(1-azidoethyl)-6-(2,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,054g, 0,16mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô thu được sản phẩm thô (45mg) và được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Phân tích LCMS tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 322,1$; thực tế thu được: 322,0.

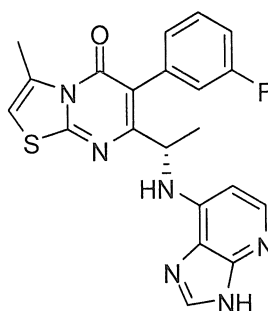
Bước 3. 6-(2,5-diflophenyl)-3-metyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hỗn hợp gồm 7-(1-aminoethyl)-6-(2,5-diflophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,045g, 0,14mmol), 6-bromo-9H-purin (0,042g, 0,21mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,049ml, 0,28mmol) trong etanol (0,3ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được tinh chế bằng LCMS

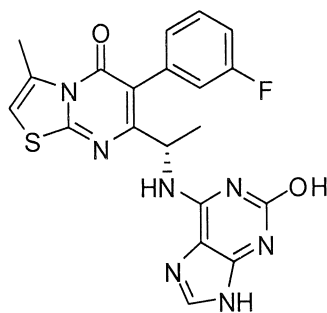
điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%), thu được sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang (Muối TFA). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: $m/z = 440,1$; thực tế thu được: 440,1. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,64 (1H, br s), 8,38 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,34~7,19 (3H, m), 7,08 (1H, m), 5,06 (1H, m), 2,60 (3H, s), 1,46 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,33 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,3 MHz) δ -117,8, -119,4, -119,8, -119,9 ppm.

Ví dụ 46. 6-(3-Flophenyl)-7-[(1S)-1-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-ylamino)ethyl]-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

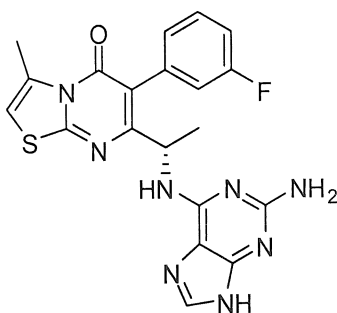


Loại khí dung dịch 7-[(1S)-1-aminoethyl]-6-(3-flophenyl)-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (50mg, 0,16mmol), 7-clo-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (51mg, 0,33mmol) và N,N-diisopropyletylamin (57 μ l, 0,33mmol) trong 1-butanol (0,5ml) trong bình kín bằng nitơ, đậy kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metanol và tinh chế bằng sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng 60ml/phút) thu được sản phẩm mong muốn (7mg, 10%) ở dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{21}H_{18}FN_6OS(M+H)^+$: $m/z = 420,8$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,04 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 1 H), 7,23 - 7,12 (m, 3 H), 6,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,69 - 4,67 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 1,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H).

Ví dụ 47. 6-(3-Flophenyl)-7-[(1S)-1-[(2-hydroxy-9H-purin-6-yl)amino]ethyl]-3-metyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Bước 1. 7-((1S)-1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-6-(3-fluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



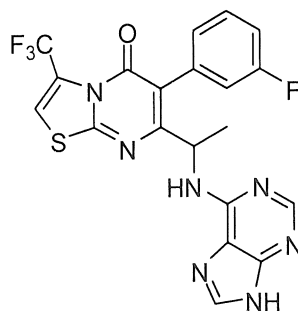
Dung dịch 7-((1S)-1-aminoethyl)-6-(3-fluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-5-on (0,1g, 0,33mmol) và 2-amino-6-bromopurin (0,11g, 0,49mmol) trong 1-butanol (0,66ml) được xử lý bằng N,N-diisopropyletylamin (86μl, 0,49mmol), loại khí dung dịch này bằng nitơ trong 5 phút và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Phản ứng chưa kết thúc, và vì vậy, gia nhiệt ở nhiệt độ 115°C thêm 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metanol (10ml), khuấy và lọc. Phần dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng 60ml/phút) thu được sản phẩm mong muốn (27mg, 19%) ở dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₈FN₈OS (M+H)⁺: m/z = 437,0.

Bước 2. 6-(3-Fluorophenyl)-7-((1S)-1-((2-hydroxy-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

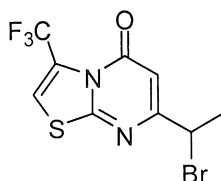
Xử lý dung dịch 7-((1S)-1-((2-amino-9H-purin-6-yl)amino)ethyl)-6-(3-fluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (27mg, 62μmol) trong axit axetic (0,41ml) và nước (84μl) ở nhiệt độ 0°C bằng dung dịch natri nitrit (13mg, 0,19mmol) trong nước (0,15ml) nhỏ giọt và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ.

Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng 60ml/phút) thu được sản phẩm mong muốn (7mg, 20%) ở dạng chất rắn màu trắng. Phân tích LCMS $C_{20}H_{17}FN_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 437,8. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (br s, 1 H), 7,68-7,61 (m, 1 H), 7,50 - 7,38 (m, 3 H), 7,23 - 7,14 (m, 2 H), 7,06 (br s, 1 H), 5,02 - 4,92 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ví dụ 48. 6-(3-Flophenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-3-(triflometyl)-5H-[1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

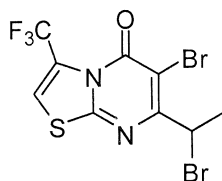


Bước 1. 7-(1-Bromoethyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 2, sử dụng 4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-amin làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 53%. Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_7BrF_3N_2OS$ (M+H)⁺: m/z = 326,8, 328,8.

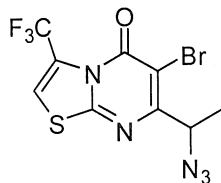
Bước 2. 6-Bromo-7-(1-Bromoethyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 3, sử dụng 7-(1-Bromoethyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on làm nguyên liệu ban

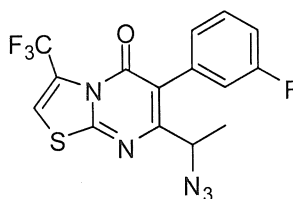
đầu với hiệu suất định lượng. Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_6Br_2F_3N_2OS$ (M+H)⁺: $m/z = 404,8, 406,7, 408,7$.

Bước 3. 7-(1-Azidoethyl)-6-bromo-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



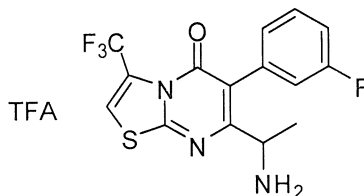
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 4, sử dụng 6-bromo-7-(1-bromoethyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 84%. Phân tích LCMS tính toán cho $C_9H_6BrF_3N_5OS$ (M+H)⁺: $m/z = 367,7, 369,8$.

Bước 4. 7-(1-Azidoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 5, sử dụng 7-(1-azidoethyl)-6-bromo-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on và axit (3-flophenyl)boronic làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 29%. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{15}H_{10}F_4N_5OS$ (M+H)⁺: $m/z = 383,9$.

Bước 5. Muối của axit 7-(1-Aminoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic



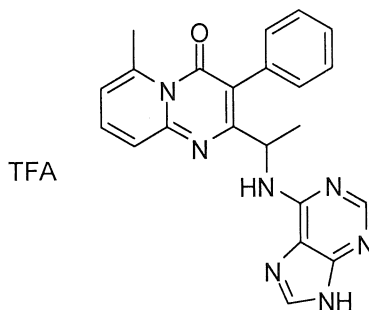
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 6, sử dụng 7-(1-azidoethyl)-6-(3-flophenyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on làm

nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 79% sau khi tinh chế bằng phân tích RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%, ở tốc độ dòng 30ml/phút). Phân tích LCMS tính toán cho C₁₅H₁₂F₄N₃OS (M+H)⁺: m/z = 357,9.

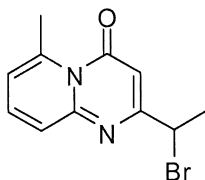
Bước 6. 6-(3-Flophenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 7, sử dụng muối của axit 7-(1-aminoetyl)-6-(3-flophenyl)-3-(triflometyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trifloaxetic làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 54% sau khi tinh chế bằng sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, ở tốc độ dòng 30ml/phút). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₀H₁₄F₄N₇OS (M+H)⁺: m/z = 475,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1 H), 8,14 - 8,08 (m, 2 H), 7,55 - 7,46 (m, 2 H), 7,32 - 7,21 (m, 3 H), 5,19 - 5,07 (m, 1 H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ví dụ 49. Muối của axit 6-metyl-3-phenyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic

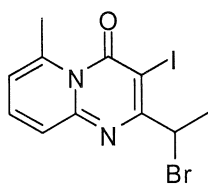


Bước 1. 2-(1-Bromoetyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



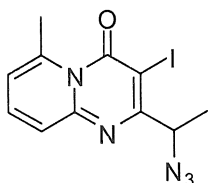
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 2, sử dụng 6-metyl-2-pyridinamin làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 58%. Phân tích LCMS tính toán cho C₁₁H₁₂BrN₂O (M+H)⁺: m/z = 267,0, 269,0.

Bước 2. 2-(1-Bromoethyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



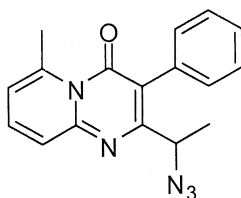
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 3, sử dụng 2-(1-bromoethyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on và N-iodosuxinimit làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 98%. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{11}H_{11}BrIN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 392,7, 394,7.

Bước 3. 2-(1-Azidoethyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 8, bước 4, sử dụng 2-(1-bromoethyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on làm nguyên liệu ban đầu với hiệu suất 99%. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{11}H_{11}IN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 356,0.

Bước 4. 2-(1-Azidoethyl)-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



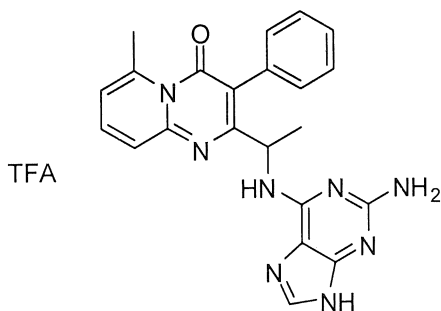
Xử lý dung dịch 2-(1-azidoethyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (100mg, 0,28mmol) và axit phenylboronic(48mg, 0,39mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) bằng natri cacbonat (45mg, 0,42mmol), nước (0,50ml) và diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethyl-amino)phenyl]phosphoranyl})paladi (2,0mg, 28μmol), loại khí dung dịch phản ứng bằng nitơ trong 5 phút và gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA

0,05%, ở tốc độ dòng 30ml/phút). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{17}H_{16}N_5O$ (M+H)⁺: $m/z = 306,1$.

Bước 5. Muối của axit 6-metyl-3-phenyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic

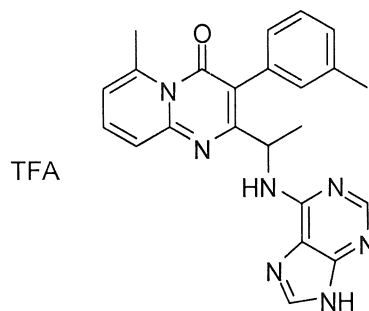
Dung dịch 2-(1-azidoetyl)-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (31mg, 0,10mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và nước (0,2ml) được xử lý bằng trimethylphosphin trong tetrahydrofuran 1M (0,20ml, 0,20mmol) và khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối (2ml) và chiết bằng diclometan (3 x 15ml). Làm khô các phần chiết hữu cơ đã kết hợp với natri sulfat, lọc và cô thu được phần cặn thô. Sử dụng amin trung gian này mà không cần tinh chế thêm. Xử lý dung dịch amin đó trong ethanol (1ml) bằng 6-bromo-9H-purin (31mg, 0,16mmol) và N,N-diisopropyletylamin (24ml, 0,14mmol) và sau đó gia nhiệt ở 90°C trong 18 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%, ở tốc độ dòng 30ml/phút). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{20}N_7O$ (M+H)⁺: $m/z = 398,1$.

Ví dụ 50. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



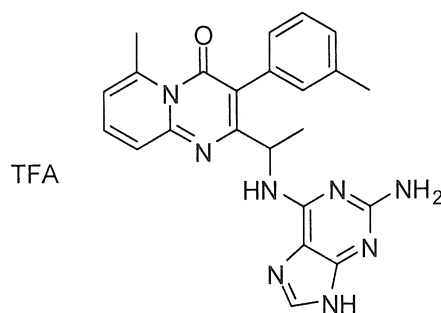
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{21}N_8O$ (M+H)⁺: $m/z = 413,0$.

Ví dụ 51. Muối của axit 6-metyl-3-(3-metylphenyl)-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



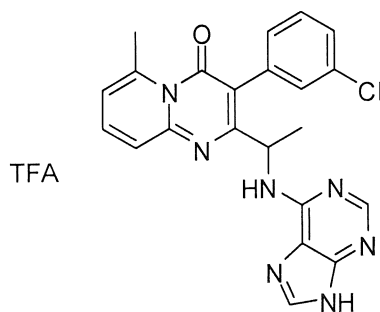
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3-metylphenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{22}N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 411,9$.

Ví dụ 52. Muối của axit 2-{1-[2-amino-9H-purin-6-yl]amino]etyl}-6-metyl-3-(3-metylphenyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



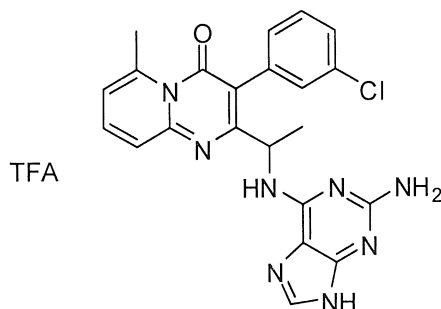
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3-metylphenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{23}N_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 427,0$.

Ví dụ 53. Muối của axit 3-(3-clophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



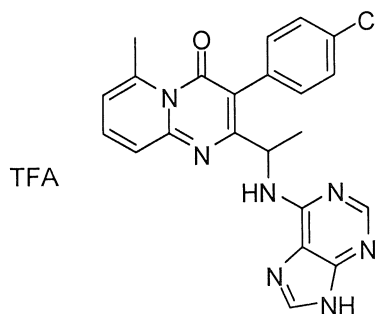
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3-clophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{19}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 432,1$.

Ví dụ 54. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3-clophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



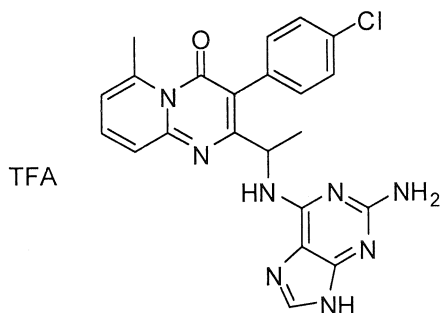
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3-clophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{20}ClN_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 447,1$.

Ví dụ 55. Muối của axit 3-(4-Clophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



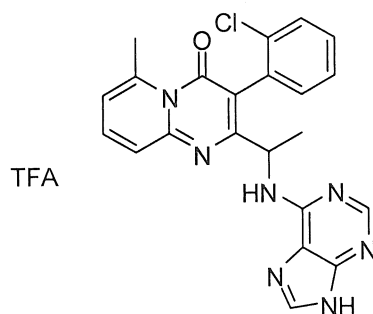
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (4-clophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{19}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 432,1$.

Ví dụ 56. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(4-clophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



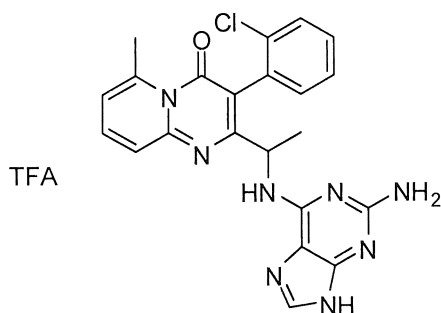
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (4-clophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{20}ClN_8O$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 447,1$.

Ví dụ 57. Muối của axit 3-(2-Clophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



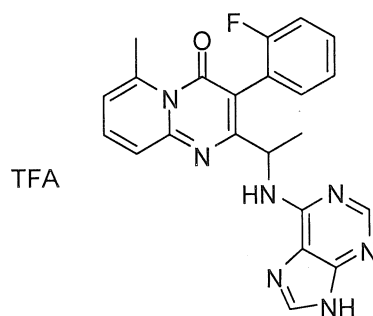
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2-clophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cân quay. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{19}ClN_7O$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 432,1$.

Ví dụ 58. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(2-clophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



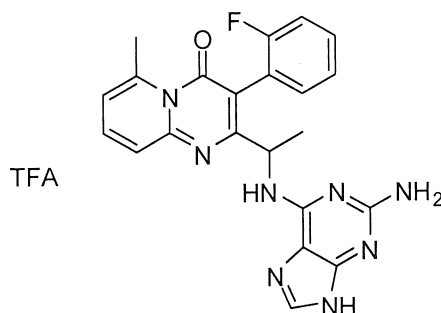
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2-clophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cân quay. Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{20}ClN_8O$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,1$.

Ví dụ 59. Muối của axit 3-(2-Flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



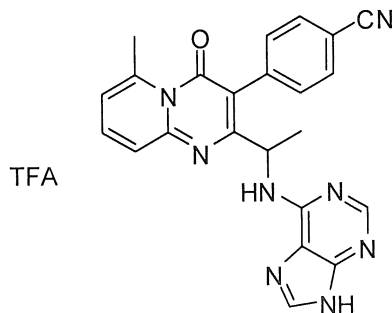
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2-flophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{19}FN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 416,1$.

Ví dụ 60. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(2-flophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



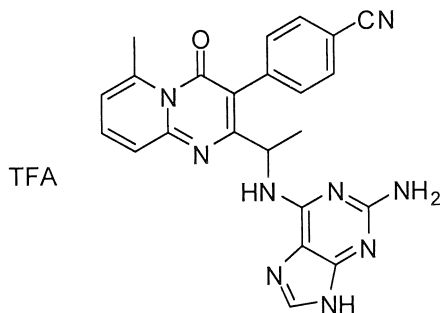
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2-flophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{20}FN_8O$ $(M+H)^+$: $m/z = 431,1$.

Ví dụ 61. Muối của axit 4-{6-Metyl-4-oxo-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl}benzonitril trifloaxetic



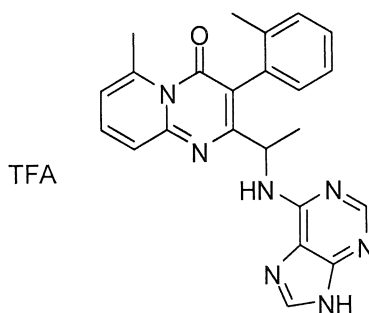
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (4-xyanophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: $m/z = 423,1$.

Ví dụ 62. Muối của axit 4-(2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)benzonitril trifloaxetic



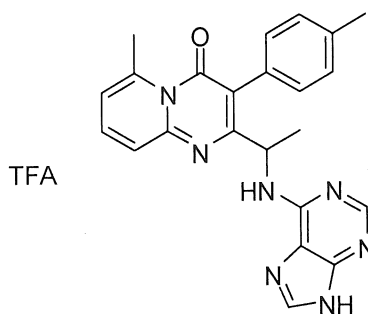
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình của ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (4-xyanophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{20}N_9O$ $(M+H)^+$: $m/z = 438,2$.

Ví dụ 63. Muối của axit 6-metyl-3-(2-metylphenyl)-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



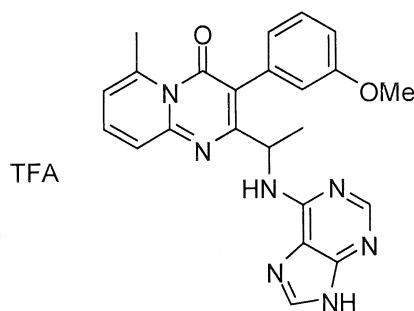
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2-methylphenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và kali cacbonat (thay cho natri cacbonat ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₃H₂₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 412,1.

Ví dụ 64. Muối của axit 6-metyl-3-(4-methylphenyl)-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



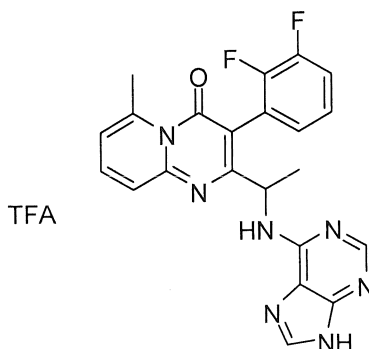
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (4-methylphenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và kali cacbonat (thay cho natri cacbonat ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₃H₂₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 412,1.

Ví dụ 65. Muối của axit 3-(3-metoxypheyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



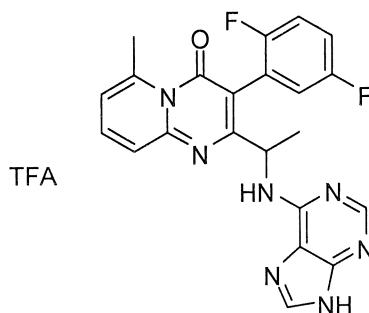
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit 3-metoxi phenylboronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và kali cacbonat (thay cho natri cacbonat ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₃H₂₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 428,1.

Ví dụ 66. Muối của axit 3-(2,3-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



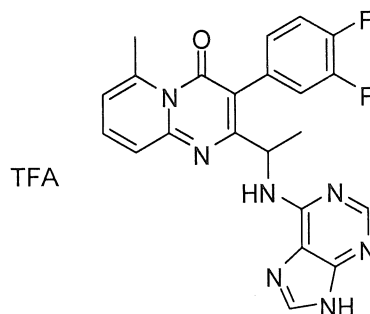
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2,3-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và kali cacbonat (thay cho natri cacbonat ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₁₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 434,2.

Ví dụ 67. Muối của axit 3-(2,5-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



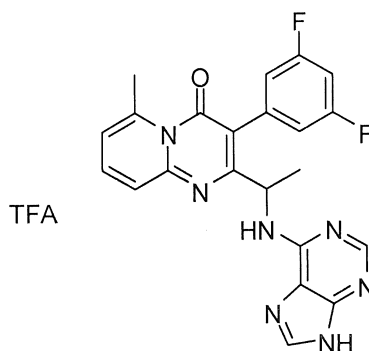
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (2,5-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và kali cacbonat (thay cho natri cacbonat ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 434,1.

Ví dụ 68. Muối của axit 3-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



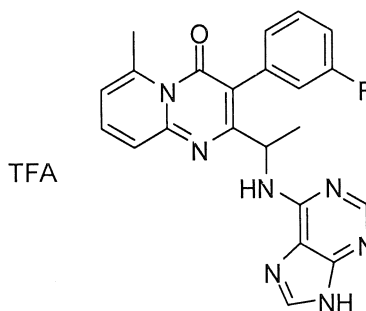
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3,4-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (1:1) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và kali cacbonat (thay cho natri cacbonat ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 434,0.

Ví dụ 69. Muối của axit 3-(3,5-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



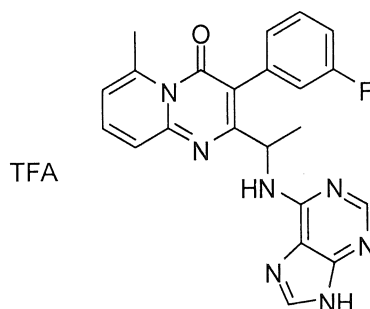
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3,5-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 434,0$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,80 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 7,71 (dd, $J = 7,9, 7,6$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 9,7, 9,1$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,11 (m, 3 H), 6,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 5,29 - 5,20 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,46 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H).

Ví dụ 70. Muối của axit 3-(3-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic

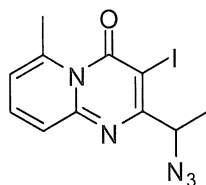


Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3-flophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimetylaminophenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{22}H_{19}FN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 416,1$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,85 (br s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 7,70 (dd, $J = 7,9, 7,6$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,40 (m, 2 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 6,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 5,31 - 5,20 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H).

Ví dụ 71 và Ví dụ 72. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của muối của axit 3-(3-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic

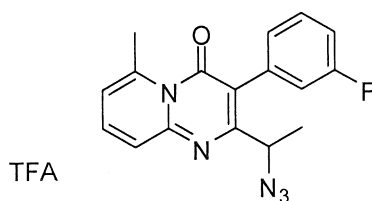


Bước 1. Tách không đối xứng 2-(1-Azidoetyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on



Tách hỗn hợp raxemic của 2-(1-azidoetyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4- bằng kỹ thuật HPLC (Chiracel OJ-H, rửa giải bằng etanol/hexan từ 70%, ở tốc độ dòng là 20ml/phút) thu được các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt (thời gian lưu = 21,6 phút, 27,2 phút). Cả 2 đỉnh đều được chuyển sang bước tiếp theo.

Bước 2. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của muối của axit 2-(1-azidoetyl)-3-(3-flophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



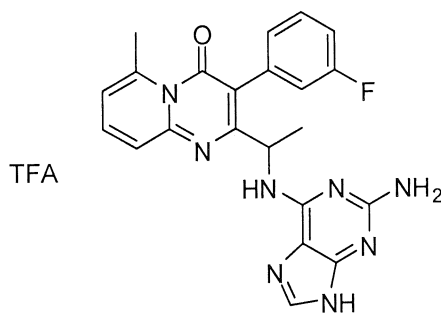
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49, bước 4, sử dụng đỉnh 1 và đỉnh 2 của 2-(1-azidoetyl)-3-iodo-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on và axit (3-flophenyl)boronic làm nguyên liệu ban đầu sau khi tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (Cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa TFA 0,05%, ở

tốc độ dòng là 60mL/phút). Từ đỉnh 1: phân tích LCMS tính toán cho C₁₇H₁₅FN₅O (M+H)⁺: m/z = 324,1. Từ đỉnh 2: phân tích LCMS tính toán cho C₁₇H₁₅FN₅O (M+H)⁺: m/z = 323,9.

Bước 3. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của muối của axit 3-(3-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic

Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49, bước 5, sử dụng các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của muối của axit 2-(1-azidoetyl)-3-(3-flophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic và axit (3-flophenyl)boronic làm nguyên liệu ban đầu. Ví dụ 71 (từ đỉnh 1): phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₁₉FN₇O (M+H)⁺: m/z = 415,9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 7,70 (dd, J = 7,8, 7,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 - 7,17 (m, 3 H), 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,30 - 5,21 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). Ví dụ 72 (từ đỉnh 2): phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₁₉FN₇O (M+H)⁺: m/z = 416,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 7,70 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,27 - 7,18 (m, 3 H), 6,96 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,30 - 5,21 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

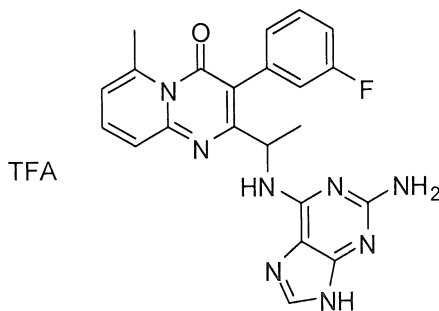
Ví dụ 73. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3-flophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng axit (3-flophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,2. ¹H

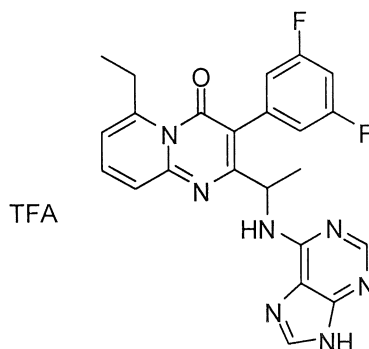
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,72 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,29 - 7,14 (m, 5 H), 6,98 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 5,26 - 5,17 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ví dụ 74 và Ví dụ 75. Các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt của muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3-flophenyl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



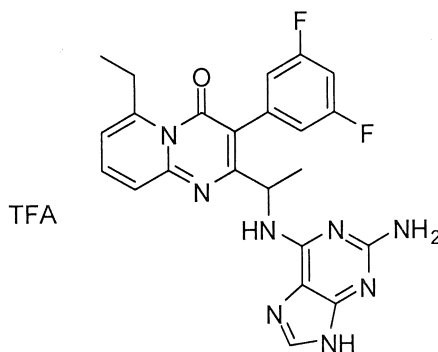
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 71 và 72, sử dụng 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Ví dụ 74 (từ đỉnh 1): C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,72 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,40 (m, 2 H), 7,27 - 7,13 (m, 5 H), 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,25 - 5,18 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3 H). Ví dụ 75 (từ đỉnh 2): C₂₂H₂₀FN₈O (M+H)⁺: m/z = 431,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,72 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,9, 7,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 2 H), 7,28 - 7,15 (m, 5 H), 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,25 - 5,18 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

Ví dụ 76. Muối của axit 3-(3,5-diflophenyl)-6-etyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng 6-ethylpyridin-2-amin (thay cho 6-metyl-2-pyridinamin ở bước 1), N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (3,5-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{20}F_2N_7O$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 448,2$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,57 - 8,44 (m, 1 H), 8,40 (s, 2 H), 7,75 (dd, $J = 8,2, 7,9$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,12 (m, 3 H), 7,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 5,30 - 5,17 (m, 1 H), 3,33 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H).

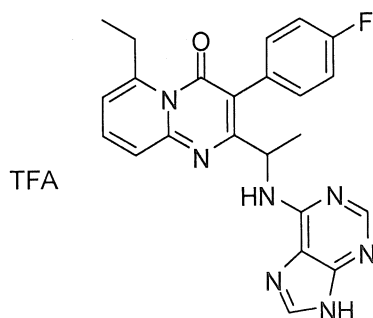
Ví dụ 77. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3,5-diflophenyl)-6-etyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng 6-ethylpyridin-2-amin (thay cho 6-metyl-2-pyridinamin ở bước 1), N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (3,5-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin

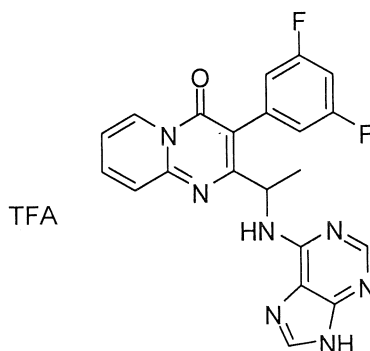
(thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{21}F_2N_8O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 463,2$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,74 - 8,69 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,78 (dd, $J = 8,8, 7,0$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,16 (m, 3 H), 7,14 - 7,04 (m, 2 H), 5,26 - 5,16 (m, 1 H), 3,35 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H).

Ví dụ 78. Muối của axit 6-etyl-3-(4-flophenyl)-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng 6-etylpyridin-2-amin (thay cho 6-metyl-2-pyridinamin ở bước 1), N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (4-flophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{21}FN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 430,2$.

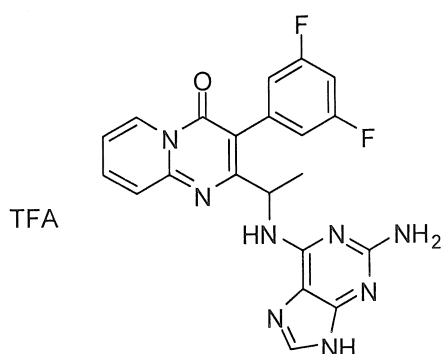
Ví dụ 79. Muối của axit 3-(3,5-diflophenyl)-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng

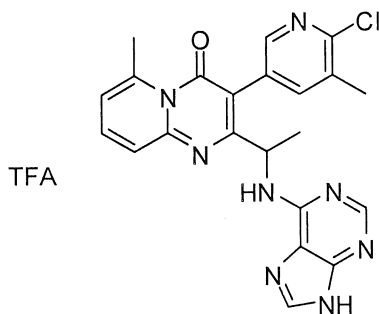
dùng 2-pyridinamin (thay cho 6-metyl-2-pyridinamin ở bước 1), N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (3,5-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenyl-boronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{21}H_{16}F_2N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 420,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,36 (s, 2 H), 8,01 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 6,7, 6,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,16 (m, 3 H), 5,37 - 5,26 (m, 1 H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ví dụ 80. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3,5-diflophenyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



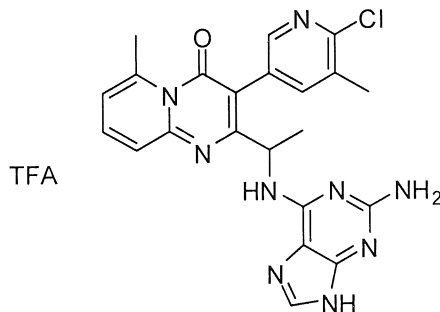
Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng 2-pyridinamin (thay cho 6-metyl-2-pyridinamin ở bước 1), N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (3,5-diflophenyl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{21}H_{17}F_2N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 435,0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,98 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,82 - 8,72 (br s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,06 - 8,00 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 7,0, 5,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,07 (m, 5 H), 5,32 - 5,22 (m, 1 H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ví dụ 81. Muối của axit 3-(6-clo-5-metylpyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (6-clo-5-metylpyridin-3-yl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₂₀ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 446,9. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,37 (br s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,71 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 5,21 - 5,10 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

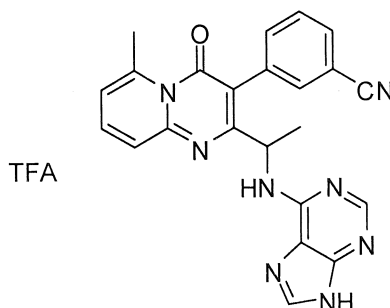
Ví dụ 82. Muối của axit 2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(6-clo-5-metylpyridin-3-yl)-6-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (6-clo-5-metylpyridin-3-yl)boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho C₂₂H₂₁ClN₉O (M+H)⁺: m/z = 462,0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (br s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,79 - 7,71 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,29

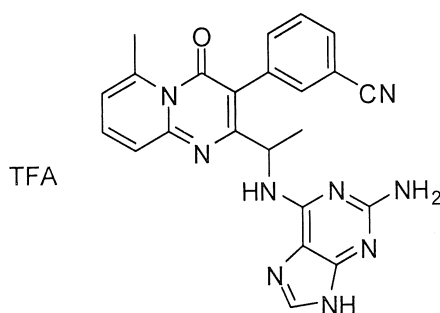
- 7,14 (m, 2 H), 7,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 5,23 - 5,16 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H).

Ví dụ 83. Muối của axit 3-{6-metyl-4-oxo-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)etyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl}benzonitril trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (3-xyanophenyl)-boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4) và tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (thay cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{19}N_8O$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 422,9$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (br s, 1 H), 8,40 (s, 2 H), 7,91 - 7,83 (m, 2 H), 7,81 - 7,76 (m, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 5,24 - 5,15 (br s, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H).

Ví dụ 84. Muối của axit 3-(2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etyl}-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)benzonitril trifloaxetic



Hợp chất mong muốn được điều chế theo quy trình nêu trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng N-bromosuxinimit (thay cho N-iodosuxinimit ở bước 2), axit (3-xyanophenyl)-boronic (thay cho axit phenylboronic ở bước 4), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (thay

cho diclo(bis{di-tert-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi ở bước 4) và 2-amino-6-bromopurin (thay cho 6-bromo-9H-purin ở bước 5). Phân tích LCMS tính toán cho $C_{23}H_{20}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 438,0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,73 (br s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 2 H), 7,78 - 7,71 (m, 2 H), 7,64 (dd, J = 8,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,24 (br s, 2 H), 7,01 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,21 - 5,15 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

Ví dụ A1: Thử nghiệm enzym PI3K

Kit thử nghiệm phát quang PI3-Kinaza chứa cơ chất lipid kinaza, D-myo-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglyceryl, 3-O-phospho liên kết (PIP₂), I(1,3,4,5)P₄ đã biotinyll hóa, protein phát hiện PI(3,4,5)P₃ do, được mua từ hãng Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Kit dò GST mang nhãn hiệu AlphaScreen™ chứa hạt cho và nhận được mua từ hãng Perkinlmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3Kδ (p110δ/p85α) được mua từ hãng Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, HEPES và CHAPS được mua từ hãng Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Thử nghiệm AlphaScreen™ cho PI3Kδ

Tiến hành phản ứng kinaza trong đĩa REMP có 384 lỗ do hãng Thermo Fisher Scientific cung cấp trong thể tích cuối cùng là 40μL. Trước tiên, pha loãng theo bậc các chất ức chế trong DMSO và cho vào các lỗ trên đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong thử nghiệm này là 2%. Tiến hành thử nghiệm PI3K ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch chứa HEPES 50mM, độ pH = 7,4, MgCl₂ 5mM, NaCl 50mM, DTT 5mM và CHAPS 0,04%. Khởi mào phản ứng bằng cách bổ sung ATP, ủ hỗn hợp phản ứng cuối gồm PIP₂ 20μM, ATP 20μM, PI3Kδ 1,2nM trong 20 phút. Sau đó, chuyển 10μl hỗn hợp phản ứng vào 5μl I(1,3,4,5)P₄ 50nM đã biotinyll hóa trong dung dịch đệm làm nguội chứa: HEPES 50mM, độ pH = 7,4, NaCl 150mM, EDTA 10mM, DTT 5mM, Tween-20 0,1%, tiếp theo, bổ sung các hạt cho và nhận trong 10μL AlphaScreen™ đã được tạo huyền phù trong dung dịch đệm làm nguội chứa 25nM protein phát hiện PI(3,4,5)P₃. Nồng độ cuối của cả hạt cho và nhận đều là 20mg/ml. Sau khi bịt kín đĩa, ủ đĩa này ở nơi tối ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Xác định hoạt tính của sản

phẩm trên máy đọc tiêu bản Fusion-alpha (do hãng Perkin–Elmer cung cấp). Việc xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách khớp đường cong của hoạt tính đối chứng theo tỷ lệ phần trăm so với giá trị log nồng độ của chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.0.

Ví dụ A2: Thử nghiệm enzym PI3K

Nguyên liệu: Cơ chất lipid kinaza, phosphoinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂), được mua từ hãng Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Các dạng đồng chức năng α , β , δ và γ của PI3K được mua từ hãng Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ hãng Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

Phản ứng kinaza được thực hiện trong đĩa có 96 lỗ loại đáy trong suốt do hãng Thermo Fisher Scientific cung cấp trong thể tích cuối cùng là 24 μ l. Trước tiên, pha loãng theo bậc các chất ức chế trong DMSO và cho vào các lỗ trên đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm này là 0,5%. Tiến hành thử nghiệm PI3K ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch chứa MOPS 20mM, độ pH = 6,7, MgCl₂ 10mM, DTT 5mM và CHAPS 0,03%. Chuẩn bị hỗn hợp phản ứng chứa PIP₂ 50 μ M, kinaza và các chất ức chế với nồng độ thay đổi. Khởi mào phản ứng bằng cách bổ sung ATP chứa 2,2 μ Ci [γ -³³P]ATP tới nồng độ cuối bằng 1000 μ M. Nồng độ cuối của các dạng đồng chức năng α , β , δ và γ của PI3K trong thử nghiệm này lần lượt là 1,3; 9,4; 2,9 và 10,8nM. Ủ hỗn hợp phản ứng trong 180 phút và kết thúc bằng cách bổ sung 100 μ l hỗn hợp gồm kali phosphat 1M, độ pH = 8,0, dung dịch đệm làm nguội chứa EDTA 30mM. Sau đó, chuyển 100 μ l phân ước dung dịch phản ứng vào đĩa lọc có 96 lỗ Millipore Multiscreen IP 0,45 μ m PVDF (làm ướt đĩa lọc từ trước lần lượt bằng 200 μ l dung dịch etanol 100%, nước cất và kali phosphat 1M, độ pH = 8,0). Hút đĩa lọc này trên thiết bị Millipore Manifold trong chân không và rửa bằng 18 x 200 μ l dung dịch đệm rửa chứa kali phosphat 1M, độ pH = 8,0 và ATP 1mM. Sau khi làm khô bằng cách hút và thấm, làm khô đĩa bằng không khí trong thiết bị ủ ở nhiệt độ 37°C qua đêm. Sau đó gắn thiết bị tiếp hợp Packard TopCount (do hãng Millipore cung cấp) vào đĩa, tiếp theo, bổ sung 120 μ l dung dịch hỗn hợp nhấp nháy Microscint 20 (do hãng Perkin Elmer cung cấp) trong mỗi lỗ. Sau khi bịt kín đĩa, xác định hoạt tính phóng xạ của sản phẩm bằng cách đếm nhấp nháy trên

Topcount (Perkin–Elmer). Việc xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách khớp đường cong của hoạt tính đối chứng theo tỷ lệ phần trăm so với giá trị log của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.0. Hợp chất có giá trị IC_{50} bằng $10\mu M$ hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính. Xem bảng 1 đối với các dữ liệu liên quan đến hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ A3: Thử nghiệm lân cận nhấp nháy về PI3K δ

Nguyên liệu

$[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10mCi/mL) được mua từ hãng Perkin–Elmer (Waltham, MA). Cơ chất lipid kinaza, D-myo-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoylglycerol, 3-O-phospho liên kết (PIP₂), CAS 204858-53-7, được mua từ hãng Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3K δ (p110 δ /p85 α) được mua từ hãng Millipore (Bedford, MA). ATP, MgCl_2 , DTT, EDTA, MOPS và CHAPS được mua từ hãng Sigma–Aldrich (St. Louis, MO). Hạt nhấp nháy ngưng kết tổ mầm lúa mì (WGA) YSi SPA được mua từ hãng GE healthcare life sciences (Piscataway, NJ).

Phản ứng kinaza được thực hiện trong đĩa nền trắng có 384 lỗ làm bằng polystyren của hãng Thermo Fisher Scientific trong thể tích cuối cùng là $25\mu\text{L}$. Trước tiên, pha loãng theo bậc các chất ức chế trong DMSO và cho vào các lỗ trên đĩa trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ cuối của DMSO trong thử nghiệm này là 0,5%. Tiến hành thử nghiệm về PI3K ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch chứa MOPS 20mM, độ pH = 6,7, MgCl_2 10mM, DTT 5mM và CHAPS 0,03%. Khởi mào phản ứng bằng cách bổ sung ATP, hỗn hợp phản ứng cuối gồm PIP₂ $20\mu\text{M}$, ATP $20\mu\text{M}$, $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ $0,2\mu\text{Ci}$, PI3K δ 4nM. Ủ hỗn hợp phản ứng trong 210 phút và kết thúc bằng cách bổ sung hạt SPA $40\mu\text{L}$ đã được tạo huyền phù trong dung dịch đệm làm nguội chứa: kali phosphat 150mM, độ pH = 8,0, glycerol 20%, EDTA 25mM, ATP $400\mu\text{M}$. Nồng độ cuối của hạt SPA là 1,0mg/ml. Sau khi bịt kín đĩa, lắc đĩa này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và ly tâm ở tốc độ 1800 rpm (vòng trên phút) trong thời gian 10 phút, xác định hoạt tính phóng xạ của sản phẩm bằng cách đếm nhấp nháy trên Topcount (do hãng Perkin–Elmer cung cấp). Việc xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách khớp đường cong của hoạt tính đối chứng theo tỷ lệ

phần trăm so với giá trị log của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 3.0.

Bảng 1. Dữ liệu IC₅₀ đối với thử nghiệm về enzym PI3Kδ A1, A2, hoặc A3*

Ví dụ	PI3Kδ ^a IC ₅₀ (nM)	PI3Kδ ^b IC ₅₀ (nM)	PI3Kα ^c IC ₅₀ (nM)	PI3Kβ ^c IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ ^c IC ₅₀ (nM)
1	+++	+++			
2	++	+			
3	+++	+++			
4	+++	++			
5	+++	++			
6	+++	+++			
7	+++	++			
8	++	+			
9	+	+	++++	++++	++
10	+	+	++++	++++	++++
11	+	+	++++	++++	+++
12	+	+			
13	+	+	++++	++++	+++
14	++	++			
15	+	+	++++	++++	++++
17		+++			
18		+++			
19		+++			
20		+			
21		+			
22		++			
23		+			++++
24		++++			
25		++++			
26		+++			
27		+++			
28		++++			
29		++++			
30	+	+	++++	++++	++++
31		+++			
32		++			
33		+			
34		+			
35		++			
36		+++			
37		+++			

38		++			
39		đỉnh thứ nhất: +++ đỉnh thứ hai: +			
40		+			
41		++			
42		+++			
43		đỉnh thứ nhất: +++ đỉnh thứ hai: +			
44	+	+	++++	++++	++++
45		+			
46		+			
47		+++			
48		++			
49		+			
50		+			
51		+++			
52		+			
53		+++			
54		+			
55		++++			
56		++++			
57		+			
58		+			
59		+			
60		+			
61		++++			
62		+++			
63		+++			
64		+			
65		+			
66		+			
67		+			
68		+++			
69		+++			
70		++			
71		+			++++
72		++++			
73		+			
74		+			
75		++++			
76		+++			
77		++			
78		+			

79		++++			
80		+++			
81		++++			
82		++++			
83		+++			
84		++			

* “+” = <50nM; “++” = 50-100nM; “+++” = 100-500nM; “++++” = >500nM.

- Các kết quả nêu trong cột này thu được từ thử nghiệm A1, trừ ví dụ 15, 30 và 44 mà sử dụng thử nghiệm A2.
- Các kết quả nêu trong cột này thu được từ thử nghiệm A3.
- Các kết quả nêu trong cột này thu được từ thử nghiệm A2.

Ví dụ B1: Thử nghiệm về sự tăng sinh tế bào B

Để thu được tế bào B, PBMC của người được phân lập từ máu ngoại vi của người cho ở tình trạng bình thường, không dùng thuốc bằng cách ly tâm gradien tỷ trọng chuẩn trên thiết bị Ficoll-Hypaque (do hãng GE Healthcare, Piscataway, NJ cung cấp) và ủ với các vi hạt kháng CD19 (do hãng Miltenyi Biotech, Auburn, CA cung cấp). Sau đó, các tế bào B này được tinh chế bằng cách phân loại miễn dịch dương tính bằng cách sử dụng thiết bị autoMacs (do hãng Miltenyi Biotech cung cấp) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các tế bào B đã tinh chế (2×10^5 /lỗ/200 μ l) được nuôi cấy trong đĩa gắn kết rất nông có 96 lỗ (do hãng Corning, Corning, NY cung cấp) trong dung dịch chứa RPMI1640, FBS 10% và F(ab')₂ của dê kháng IgM của người (10 μ g/ml) (do hãng Invitrogen, Carlsbad, CA cung cấp), với sự có mặt của lượng hợp chất thử nghiệm khác nhau, trong ba ngày. Sau đó, bổ sung [³H]-thymidin (1 μ Ci/lỗ) (do hãng Perkinlmer, Boston, MA cung cấp) trong PBS vào môi trường nuôi cấy tế bào B trong 12 giờ nữa trước khi tách hoạt tính phóng xạ hợp thành bằng cách lọc bằng nước qua bộ lọc GF/B (do hãng Packard Bioscience, Meriden, CT cung cấp) và đo bằng cách đếm nhấp nháy trong môi trường lỏng với bộ đếm TopCount (Packard Bioscience). Các hợp chất có giá trị IC₅₀ là 10 μ M hoặc nhỏ hơn được xem là có hoạt tính. Xem bảng 2 đối với dữ liệu liên quan đến hợp chất theo sáng chế.

Bảng 2. Dữ liệu IC₅₀ đối với thử nghiệm về sự tăng sinh tế bào B *

Ví dụ	IC ₅₀ tế bào B (nM)
1	+
2	+++
3	+
4	+
5	+
6	++
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
15	+
30	+
44	+
71	+

* “+” = <50nM; “++” = 50-100nM; “+++” = 100-500nM; “++++” = >500nM.

Ví dụ B2: Thử nghiệm về sự tăng sinh tế bào Pfeiffer

Dòng tế bào Pfeiffer (u lympho tế bào B lớn lan tỏa) được mua từ hãng ATCC (Manassas, VA) và được bảo quản trong môi trường nuôi cấy được khuyến nghị (RPMI và FBS 10%). Để đo hoạt tính chống tăng sinh khi chế ngự PI3Kδ, các tế bào Pfeiffer được dàn mỏng cùng với môi trường nuôi cấy (2x10³ tế bào/lỗ/trong mỗi 200μl) vào các đĩa gắn kết rất nông có 96 lỗ (CORning, CORning, NY), khi có hoặc không có khoảng nồng độ hợp chất thử nghiệm. Sau 3-4 ngày, bổ sung [³H]-thymidin (1μCi/lỗ) (do hãng Perkinlmer, Boston, MA cung cấp) trong PBS vào môi trường nuôi cấy tế bào trong 12 giờ nữa trước khi tách hoạt tính phóng xạ hợp thành bằng cách lọc bằng nước qua bộ lọc GF/B (do hãng Packard Bioscience, Meridenj, CT cung cấp) và được đo bằng cách đếm nhấp nháy trong môi trường lỏng bằng bộ đếm TopCount (do hãng Packard Bioscience cung cấp). Xem bảng 3 đối với dữ liệu liên quan đến hợp chất theo sáng chế.

Bảng 3. Dữ liệu IC₅₀ cho thử nghiệm về sự tăng sinh tế bào Pfeiffer *

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
1	+++

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
2	+
3	+++
4	+++
5	++
6	+++
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+++
13	+
14	+++++
15	+
17	+++
18	++
19	+++++
20	++
21	++
22	+++
23	+
24	+++
25	++++
27	+++
30	+
31	+++
32	+
33	+
34	+
35	+
36	++
37	++
38	++
39	Đỉnh thứ nhất: +++ Đỉnh thứ hai: +
40	++
41	++
42	+++
43	Đỉnh thứ nhất: +++ Đỉnh thứ hai: +
44	+
45	++

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
46	+
48	++
49	++
50	+
51	+++
52	++
53	++
54	++
57	++
58	+
59	+++
60	++
62	++++
63	+++
64	++
65	++
66	+++
67	++
68	++++
69	++
70	+
71	+
72	++++
73	+
74	+
75	++++
76	+++
77	+
78	+++
80	+++
83	+++
84	+++

* “+” = <50nM; “++” = 50-100nM; “+++” = 100-500nM; “++++” = 500-1000nM;

“+++++” = >1000nM.

Ví dụ C: Thử nghiệm về phosphoryl hóa Akt

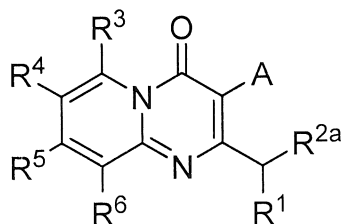
Các tế bào Ramos (lympho bào B thu được từ u lympho Bruckitts) được mua từ ATCC (Manassas, VA) và được bảo quản trong RPMI1640 và FBS 10%. Các tế bào (3×10^7 tế bào/ống nghiệm/3ml trong RPMI) được ủ với các lượng hợp chất thử nghiệm khác nhau

trong 2 giờ ở nhiệt độ 37°C và sau đó được kích thích bằng F(ab')₂ của dê kháng IgM của người (5µg/ml) (Invitrogen) trong 17 phút trong bể nước ở 37°C. Các tế bào đã được kích thích được quay tròn ở nhiệt độ 4°C bằng cách ly tâm và xử lý toàn bộ phần dịch chiết tế bào bằng 300µl dung dịch đệm phân giải (do hãng Cell Signaling Technology, Danvers, MA cung cấp). Phần dịch phân giải thu được được đồng nhất hóa bằng sóng âm và các phần dịch nổi trên bề mặt được gom lại. Mức độ phosphoryl hóa của Akt trong các phần dịch nổi trên bề mặt được phân tích bằng cách sử dụng kit ELISA nhiều lớp PathScan phospho-Akt1 (Ser473) (do hãng Cell Signaling Technology cung cấp) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rõ rằng có nhiều cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài những cải biến được mô tả trong bản mô tả này, từ phần mô tả trên đây. Các cải biến này cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent và các tài liệu công bố, được trích dẫn trong bản mô tả này hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức If:



If;

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d;

R¹ là OR^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, NR^AR^B, NR^CC(O)NR^AR^B, NR^CC(O)OR^A, NR^CC(=NR^E)NR^AR^B, NR^CS(O)₂R^A, NR^CS(O)₂NR^CR^A, heteroxycloalkyl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ -(C₁₋₄ alkyl)_r-Cy¹, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, và S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R^{2a} là H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl được tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A là heteroaryl, heteroxycloalkyl, heteroarylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ $-(C_{1-4} \text{ alkyl})_r$ - Cy^1 , halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B và R^C độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E is H, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{b5} , $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, hoặc $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 là aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a , R^b , R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$,

$$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}, \text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}},$$

$$\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}, \text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}, \text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}} \text{ và } \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}};$$

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} và S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} và R^{d2} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5},

$C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

hoặc R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^e và R^f độc lập được chọn từ H, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{b5} , $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy;

hoặc R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl và C_{1-6} haloalkoxy; và

r là 0 hoặc 1;

với điều kiện là:

a) khi A là 3-flophenyl; R^{2a} là H; R^3 là metyl; và R^4 , R^5 và R^6 là H; thì R^1 không phải là 4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl; và

b) khi A là 1,3-dioxolan-2-yl; R^{2a} , R^3 , R^4 và R^6 là H; thì R^1 không phải là 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ và $S(O)_2NR^cR^d$; trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ và $S(O)_2NR^cR^d$

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là phenyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl,

CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d; trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b và S(O)₂NR^cR^d.

6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là pyridyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ haloalkyl.

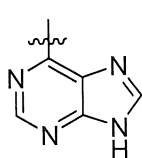
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A là pyrazolyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ haloalkyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là purinyl tùy ý được thế bằng -(C₁₋₄ alkyl)_r-Cy¹, halo, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, hoặc S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

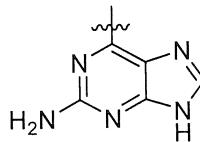
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là NR^AR^B.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^A là purinyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} và S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

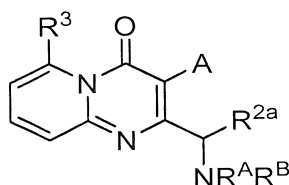
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, 9 và 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^A là:



hoặc

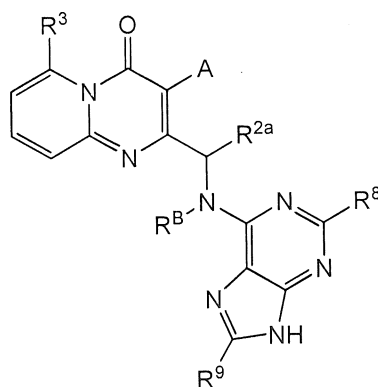


12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, 9 và 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^B và R^C độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a} là H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{2-6} alkynyl.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{2a} là metyl hoặc etyl.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là metyl.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^4 , R^5 và R^6 là H.
19. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, có Công thức 1h:



Ii.

20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, có Công thức Ii:



Ii

trong đó R^8 và R^9 độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm này tùy ý được bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN và OR^a ;

R^1 là $NR^A R^B$ hoặc heteroaryl; trong đó heteroaryl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN và OR^{a1} ;

R^{2a} là C_{1-6} alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2 , OR^{a3} và C_{1-6} alkyl; trong đó, C_{1-6} alkyl tùy ý được bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^A là heteroaryl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a1} và $NR^{c1}R^{d1}$;

R^B là H;

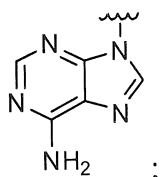
mỗi R^a độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

mỗi R^{a1} , R^{c1} và R^{d1} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo; và

mỗi R^{a3} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo.

22. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là phenyl, heteroaryl 5 cạnh hoặc heteroaryl 6 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN và OR^a ;

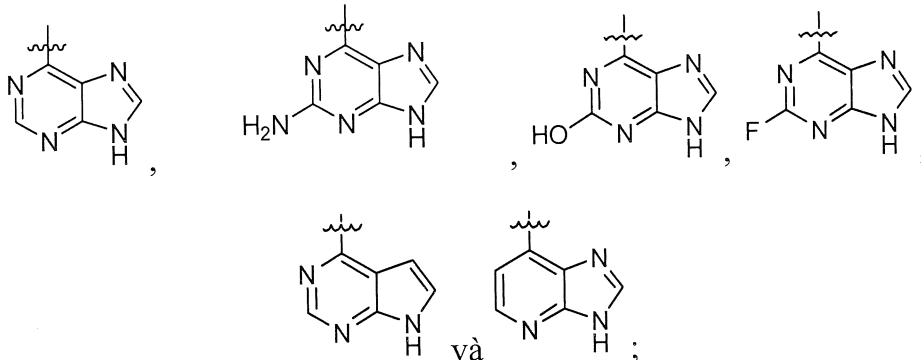


R^1 là $NR^A R^B$ hoặc ;

R^{2a} là C_{1-6} alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ H, halo, CN, NO_2 , OR^{a3} và C_{1-6} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo;

R^A được chọn từ:



R^B là H;

mỗi R^a độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl; và

mỗi R^{a3} độc lập được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo.

23. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:

2-[1-(6-amino-9H-purin-9-yl)ethyl]-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-metyl-3-phenyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

3-(5-flopyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

3-(3-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

3-(3,5-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

3-(2-flopyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)propyl]-3-(1H-pyrazol-4-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

24. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ:

6-metyl-3-phenyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-metyl-3-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

6-metyl-3-(3-metylphenyl)-2-[1-(9H-purin-6-ylamin)ethyl]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-metyl-3-(3-metylphenyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on;

3-(3-clophenyl)-6-metyl-2-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-4H-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3-clorophenyl)-6-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(4-clophenyl)-6-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(2-clophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(2-clophenyl)-6-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(2-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(2-flophenyl)-6-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

4-{6-metyl-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl}benzonitril;

4-(2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-6-metyl-4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl)benzonitril;

6-metyl-3-(2-metylphenyl)-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

6-metyl-3-(4-metylphenyl)-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(3-metoxyphephenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(2,3-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(2,5-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(3,4-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on;

3-(3,5-diflophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on;

3-(3-flophenyl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-

a]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3-fluorophenyl)-6-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(3,5-diflophenyl)-6-etyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3,5-diflophenyl)-6-etyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

6-etyl-3-(4-flophenyl)-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(3,5-diflophenyl)-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(3,5-diflophenyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-(6-Clo-5-metylpyridin-3-yl)-6-metyl-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-3-(6-clo-5-metylpyridin-3-yl)-6-metyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on;

3-{6-metyl-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)etyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl}benzonitril; và

3-(2-{1-[(2-amino-9*H*-purin-6-yl)amino]etyl}-6-metyl-4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl)benzonitril;

hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

25. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.

FIG. 1

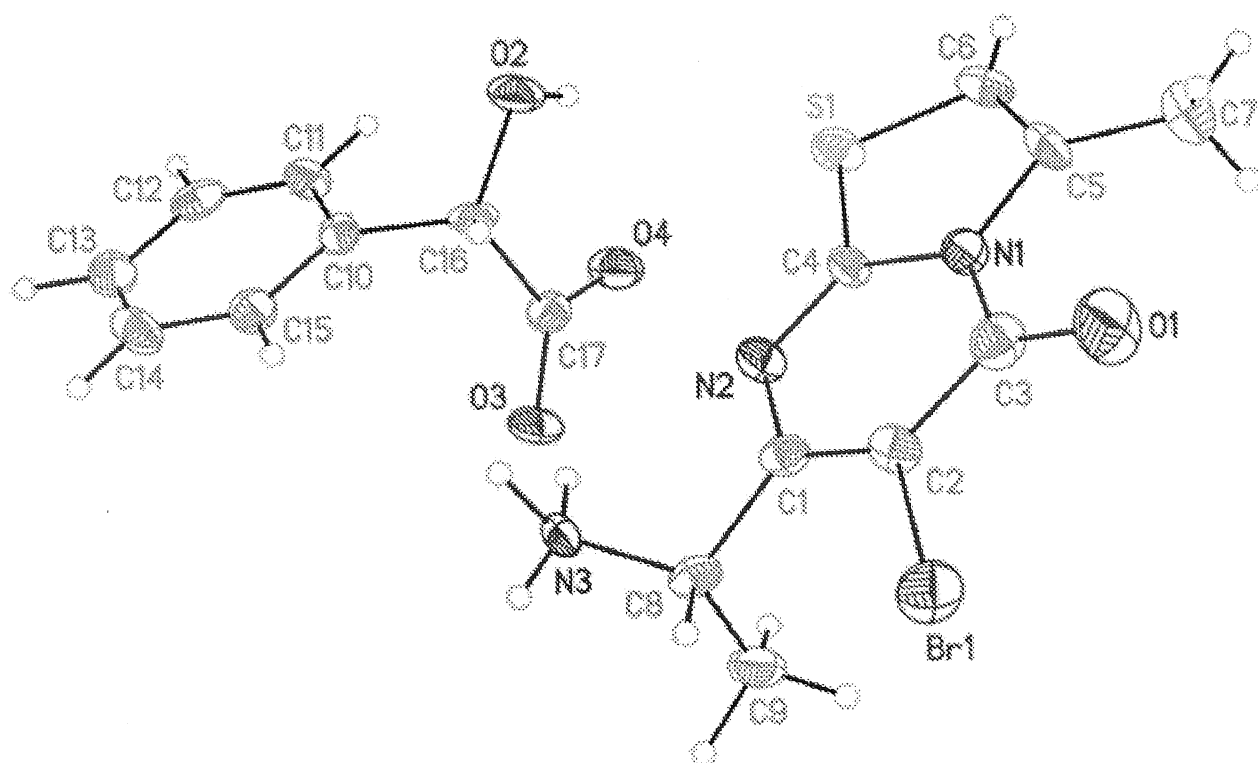


FIG. 2

